

INSTITUTUL DE MEDICINA SI FARMACIE IASI
DISCIPLINA DE FIZIOPATOLOGIE

Prof.Dr.Doc.A.ŞNEER

LUCRĂRI PRACTICE DE

FIZIOPATOLOGIE

EDIȚIA a-II-a

*St. Gârnu de
Mare*

ÎN COLABORARE CU :

Sef lucrări dr. MIRA LAZESCU

Sef lucrări dr. VERONICA COLEV

Asistent dr. STELA GOȚIA

litografia
IMF
1979

*miluto coreu
o pas 2
mul x Uai
post restant
het*

CUVINT INAINTE
=====

(la ediția II-a)

Apariția celei de a II-a ediții a caietului de lucrări practice răspunde nevoii unei mai bune și complete pregătiri a studenților.

Structurat pe principiile și coordonatele primului nostru caiet, la elaborarea acestei noi ediții am fructificat experiența câștigată și am ținut cont de numeroasele date noi care s-au acumulat de la apariția ediției precedente.

Cu foarte puține excepții, toate capitolele au suferit transformări menite nu numai să actualizeze metodică și interpretarea probelor de explorare funcțională, dar prin tabelele și figurile noi, sperăm să contribuie la o mai bună și logică înțelegere a lor.

S-a respectat programa analitică actuală, dar am considerat util pe baza experienței proprii să păstrăm și în prezentul caiet unele capitole necesare înțelegerii problemelor belii și reactivității organismului unele modelări experimentale și câteva din tehnicile experimentale mai uzuale. În partea finală a caietului am redat tabelul de constante biologice, completat cu unii indicatori ai probelor de explorare funcțională. Am căutat ai da astfel o valseare mai practică, permițând în același timp găsirea mai ușoară a unor date curente fie de constante biologice, fie de explorări funcționale.

Caietul se adresează studenților anului III de la Facultățile de Medicină Generală, Pediatrie și Stomatologie, dar el poate fi util și tinerilor absolvenți în activitatea practică de fiecare zi, precum și a celor care manifestă interes pentru medicina experimentală.

Voi fi recunoscător tuturor celor care ne vor semnala deficiențele sau vor face sugestii de îmbunătățire.

Exprim calde mulțumiri întregului colectiv al disciplinei de Fiziopatologie care în condițiile unor sarcini multiple nu au precupețit nici un efort pentru realizarea în condiții cît mai bune a caietului de lucrări practice.

Prof. Dr. Doc. A. Sneider

Capitolul I

A. BOALA

Acțiunea patogenă a micșorării cantității de oxigen din aerul de respirat

Scopul lucrării: Experiențele urmăresc să evidențieze modificările generale ale organismului în condițiile în care un agent obișnuit al mediului, oxigenul, devine patogen prin insuficiența sa.

Experiența 1. Intr-un vas de sticlă transparent cu un volum de 150 cmc se introduce un șoarece alb, după care vasul se închide ermetic folosindu-se un strat subțire izolat de parafină.

Experiența 2. Instr-un vas de sticlă, cu un volum egal aceluia folosit în experiența nr.1 și care conține calce sodată, pentru absorbția bioxidului de carbon eliminat, se introduce un șoarece alb cu o greutate asemănătoare animalului precedent.

În ambele experiențe se notează: ora la care s-au închis vasele de sticlă, comportarea animalelor, iar din 5 în 5 minute începînd cu primul minut, se numără mișcările respiratorii. Se notează timpul de supraviețuire.

Rezultate și interpretare. În comportamentul animalelor constatăm inițial o fază normală, de investigare a noului mediu în care se află, după care se instalează o stare de agitație motorie care se intensifică progresiv. Toate acestea au drept consecință creșterea nevoii de oxigen. Odată cu apariția cianozelor extremităților, se ajunge într-o fază în care mecanismele compensatorii se epuizează, și treptat animalele intră într-o stare de adinamie. Ulterior apar convulsii, șoarecii prezintă o respirație agonizantă și în cele din urmă mor.

În ambele experiențe animalele mor în aproximativ același interval de timp de la închiderea borcanelor. Fenomenele produse sînt asemănătoare indiferent de prezența calcei sodate.

Aceasta dovedește că tulburările observate și moartea animalelor sînt datorite lipsei de oxigen și nu acumulării de CO_2 . Insuficiența de oxigen care se instalează treptat, afectează inițial sistemul nervos central. Crește excitabilitatea nervoasă. Apar o serie de modificări funcționale ca: polipneea cu hiperventilație,

tahicardie cu creșterea minut volumului inimii, creșterea vitezei de circulație, etc., toate reacții care tind a compensa deficitul progresiv de oxigen.

Deci prin acțiunea unui agent obișnuit, dar prin intensitatea sa neobișnuită, mică în cazul oxigenului, apar o serie de modificări funcționale neuroreflexe ce tind a compensa cauza patogenă și a adapta organismul la noile condiții de mediu. Condițiile artificiale ale experienței nu permit însă animalului să supraviețuiască; se ajunge la epuizarea măsurilor fiziologice de apărare, mobilizate pentru compensarea tulburărilor, apare boala, și în final moartea animalului.

B. INFLUENȚA REACTIVITĂȚII ÎN PRODUCEREA BOLII

1. Rolul stării funcționale a sistemului nervos central în determinarea reactivității organismului

Scopul lucrării: este de a studia rezistența organismului la lipsa de oxigen, în condiții de modificare a stării funcționale a sistemului nervos central.

Experiență. Se introduce separat, în 3 borcane de sticlă, un șoarece normal, unul la care s-a injectat subcutan 0,2 ml din soluția 0,25 % cofeină și un șoarece la care s-a injectat intraperitoneal, 0,4 ml din sol. de uretan 10 %. Se astupă cu dop rodat și se parafinează toate borcanele în același timp.

Se notează momentul închiderii vaselor, modificările prezentate de animale și timpul în care mor.

Rezultate și interpretare. În experiența efectuată va muri întâi șoarecele la care s-a injectat cofeină, apoi șoarecele martor iar la urmă șoarecele narcotizat.

Modificarea stării funcționale a sistemului nervos central la șoarecii aflați în experiență (unul în stare de excitabilitate crescută prin administrarea de cofeină și unul în stare de narcoză prin administrarea de uretan) a determinat reacții diferite față de aceleași condiții de mediu - hipoxia.

Se constată că animalul la care a fost injectată cofeina prezintă o stare de excitație motorie crescută în raport cu martorul.

Ca o consecință a creșterii excitabilității nervoase și a unui consum crescut de oxigen datorit agitației motorii apar foarte rapid o serie de fenomene cu rol compensator: polipnee, tahicardie cu creșterea minut volumului inimii și a vitezei de circulație.

Condițiile experimentale, duc însă la înfrângerea reacțiilor compensatorii, insuficiența de oxigen se agravează, apare cianoza extremităților. Animalul intră într-o stare de epuizare, de adinamie, iar lipsa din ce în ce mai marcată a oxigenului la nivelul celulelor nervoase determină apariția convulsiilor, o respirație agonică și în final moartea.

În ceea ce privește șoarecele narcotizat, datorită inhibiției sistemului nervos central, lipsa oxigenului se face mai tardiv resimțită. Reacțiile compensatorii sînt declanșate mai lent și mai puțin brutal.

Frecvența respiratorie crește mai puțin, tahicardia este mai redusă, adică fenomenele de intensificare a consumului de oxigen sînt mai reduse. În aceste condiții animalul va rezista un timp mai îndelungat pînă la apariția morții.

2. Rolul variațiilor mediului extern în modificarea reactivității organismului

Scopul lucrării: de a evidenția modificarea reactivității organismului în condițiile lipsei de oxigen, sub influența factorilor de temperatură din mediul extern.

Se iau 3 borcane de sticlă cu o capacitate de 100 cc. Un borcan se introduce în baia de apă încălzită la 40°, alt borcan în baia cu gheață, iar al treilea este lăsat la temperatura camerei. Se așteaptă un timp pînă ce temperatura din borcane este același cu temperatura mediului ambiant, după care se introduce în fiecare câte un șoarece. Se astupă cele trei borcane în același timp și se parafinează dopurile. Se notează momentul cînd s-au închis, se urmărește comportamentul animalelor și se notează intervalul de timp în care mor.

Rezultate și interpretare. Urmărind timpul de deces al fiecărui animal se constată că șoarecele din vasul cu temperatura mai ridicată moare primul, apoi șoarecele martor și la urmă șoarecele din borcanul cu temperatura mai scăzută.

Șoarecele aflat în mediul cu temperatura ridicată prezintă congestia extremităților în urma vasodilatației periferice, fapt evidențiat prin înroșirea cozii, labelor și botului. Aceste fenomene sînt datorite proceselor de intensificare a termolizei. Totodată se mai constată apariția unei stări de agitație motorie și polipnee.

Fenomenele se explică prin aceea că temperatura ridicată a mediului provoacă creșterea temperaturii sîngelui și prin aceasta determină intensificarea proceselor de excitație ale sistemului nervos central. Cantitatea de oxigen fiind limitată, animalul va muri foarte repede.

Șoarecele introdus în baia cu gheață prezintă o vasoconstricție la nivelul mucoaselor și tegumentelor, zburlirea părului și tremurături. Aceste modificări sînt expresia mecanismelor ce tind să limiteze pierderea de căldură și să intensifice termogeneza.

Prin persistența temperaturii scăzute a mediului ambiant, scade însă și temperatura sîngelui care produce la nivelul centrilor nervoși o stare de inhibiție.

Totodată se produce și o diminuare a metabolismului și consumul de oxigen este mai scăzut iar animalul va muri într-un timp mai îndelungat.

3. Rolul unor condiții ontogenetice în determinarea reactivității organismului

Scopul lucrării: demonstrarea reactivității organismului în funcție de dezvoltarea ontogenetică, în condiții de hipoxie.

Experiență. Într-un borcan de 500 cc se introduce un cobai adult și unul nou născut, în alt borcan se introduce un șoarece adult și unul nou născut. Se astupă ambele borcane cu dop rodat, se parafinează și se notează timpul cînd s-au astupat. Se urmărește comportamentul animalelor și intervalul de timp în care mor.

Rezultate și interpretare : cobaiul nou născut și cobaiul adult mor într-un interval de timp foarte apropiat. Șoarecele nou

născut meare într-un interval de timp mult mai îndepărtat decât cel adult. Dezvoltarea diferită a sistemului nervos central a cobaiului nou născut și a șoarecelui nou născut determină în condiții de hipoxie comportarea lor deosebită în comparație cu adulții.

Cobaii la naștere se prezintă cu o dezvoltare aproape completă (au păr, au ochii deschiși și o activitate reflexă complexă). Studiile encefalografice la cobai făcute de Gh. Marinescu, O Sager și A. Kreindler au arătat că activitatea bioelectrică a creierului cobaiului nou născut se aseamănă cu a unui animal adult și este diferită de cea a unui animal nou născut de altă specie. Aceasta datorită faptului că la naștere structura neuronului și a conexiunilor sale se aseamănă cu a adultului. Trunchiul cerebral e complet mielinizat, corpusculii lui Nissl, canaliculii lui Golgi și dendritele cu ramificațiile lor și-au terminat aproape evoluția. Astfel în condiții similare de hipoxie cobaiul nou născut va fi tot atât de sensibil ca și cel adult și amândouă animalele mor la intervale de timp apropiate.

Șoarecele nou născut rezistă mai mult atunci când e pus în condiții de mediu de hipoxie deoarece el se naște cu sistem nervos central incomplet dezvoltat (cu ochii închiși, urechile lipite, este lipsit de păr). Cronaxia la aceste animale este mult mărită în comparație cu a șoarecelui adult, ceea ce dovedește o insuficientă mielinizare a fibrelor nervoase. Această incompletă mielinizare face ca șoarecele să fie mai puțin sensibil la impulsurile din mediul înconjurător și să prezinte o mobilitate redusă. La aceasta se adaugă și nefuncționarea unei serii de telereceptori (ochi închiși, urechi lipite) care fac ca la nivelul sistemului nervos să parvină un număr scăzut de impulsuri. Pe de altă parte, celula nervoasă slab dezvoltată nu poate răspunde la excitațiile provenite din mediul extern.

Din datele actuale (Linneweh) rezultă că și nou născutul uman supraviețuiește unei anoxii până la 15 minute. Se consideră de asemenea că prematurul este mai puțin sensibil la lipsa de oxigen decât adultul.

Aceste date ar indica că există o capacitate de homeostazie proprie fiecărei vârste, sau că homeostazia se modifică în

timpul ontogeniei.

La făt și la nou născut tulburările metabolismului tisular prin lipsă de oxigen sînt de mică importanță, deși cercetările au arătat că țesuturile au o foarte mică aprovizionare cu oxigen în perioada perinatală. Această rezistență la hipoxie, pare să fie datorită pe de o parte unei activări mai mari a glicolizei anaerobe care furnizează energia necesară prevenirii leziunilor celulare anoxice și folosirii lipidelor ca sursă de energie. Pe de altă parte metaboliții (de ex. acid lactic, etc.) se acumulează în cantitate mai redusă în creierul copilului nou născut din cauza unei permeabilități mai crescute a barierei hematoencefalice

4. Rolul treptei filogenetice în determinarea reactivității organismului

Scopul lucrării : demonstrarea reactivității organismului în funcție de dezvoltarea filogenetică, în condiții de hipoxie.

Experiență. Se introduce într-un borcan un șoarece și o broască. Se astupă și se parafinează borcanul. Se notează timpul cînd s-a astupat borcanul, se observă comportamentul ambelor animale, se notează timpul scurs pînă la moartea fiecărui animal.

Rezultate și interpretare. Șoarecele moare într-un timp relativ scurt (de cîteva minute) pe cînd broasca rezistă la lipsa de oxigen, o perioadă mai mare de timp.

Rezultă deci că animalele care se găsesc pe diferite trepte ale scării filogenetice se comportă variat cînd sînt puse în aceleași condiții de mediu.. În cazul de față, broasca care are o altă organizare morfofuncțională în raport cu șoarecele va fi mai puțin sensibilă la excitațiile din mediul exterior și deci la cantitatea redusă de oxigen.

5. Acțiunea patogenă a lipsei de oxigen în condiții de inaniție sau de supraalimentație

Scopul lucrării: de a demonstra influența alimentației asupra reactivității organismului în condiții de hipoxie.

Experiență. Un șoarece se pune în condiții de foame cu 2-3 zile înainte de experiență. Unui alt șoarece i se injectează

subcutant cu o oră și apoi cu 5-10 minute înainte de experiență câte 0,4 ml din soluția de glucoză 20 %. Într-un borcan se introduce șoarecele pus la foame, în alt borcan șoarecele cărui i s-a injectat glucoză iar în al treilea borcan șoarecele martor. După ce toate borcanele sînt închise cu dop rodat se parafinează și se notează momentul cînd s-au închis. Se urmărește apoi comportamentul animalelor și timpul scurs pînă la moartea lor.

Rezultate și interpretare. Șoarecele care este în stare de inanitiție este liniștit, mișcările respiratorii sînt rare, rezistă un timp mai îndelungat în condiții de hipoxie față de martor; șoarecele care a primit glucoză prezintă o ușoară stare de agitație cu mișcări respiratorii mai frecvente într-un timp mai redus față de martor. Din lipsa substanțelor nutritive șoarecele care a fost pus la foame prezintă un consum de oxigen redus. Animalul este liniștit, mișcările respiratorii sînt lente, procesele metabolice sînt reduse la minim. În felul acesta oxigenul din borcan scade mai lent, iar animalul va rezista mai mult.

Șoarecele care a primit glucoză prezintă arderi mai intense datorită necesității metabolizării surplusului de glucoză administrat și deci nevoia de oxigen este mai mare. La început animalul este liniștit, după care prezintă o stare de excitație relativă, tradusă prin agitație motorie și polipnee. Toate acestea fac să crească consumul de oxigen din borcan și într-un timp scurt animalul intră în stare de hipoxie accentuată cu respirații ample și reduse, după care moare.

6. Influența oboselii asupra reactivității organismului în condiții de hipoxie

Scopul lucrării: de a demonstra influența efortului asupra reactivității organismului în condiții de hipoxie.

Experiență. Un șoarece este plasat într-o baie de apă și se lasă să înoaie timp de 5 minute după care se introduce într-un borcan. Un șoarece martor este introdus în alt borcan. Se astupă ambele borcane, se parafinează, se notează timpul cînd s-au închis, comportamentul animalelor și timpul scurs pînă la moarte.

Rezultate și interpretare. Șoarecele obosit prin înșet prezintă mișcări respiratorii mai frecvente, se cianozează mai rapid și moare, într-un interval de timp mai scurt în comparație cu animalul martor. Faptul că șoarecele a fost supus în prealabil unui efort intens, determină o creștere marcată a acidului lactic și deci o datorie mare de oxigen pe care în condițiile artificiale experimentale de hipoxie progresivă nu o poate compensa. Polipneea marcată prezentată de animal va duce la un consum mai rapid al oxigenului ceea ce explică și moartea mai timpurie a acestuia în comparație cu șoarecele martor.

Din experiențele efectuate, rezultă că la același agent patogen (scăderea cantității de oxigen) animalele reacționează diferit în funcție de o serie de factori (vîrstă, specie, starea funcțională a sistemului nervos central etc.).

În clinica umană, instalarea bolii are loc de asemenea, nu numai în funcție de agentul etiologic ci și de o serie de alți factori predispozanți sau adjuvanți.

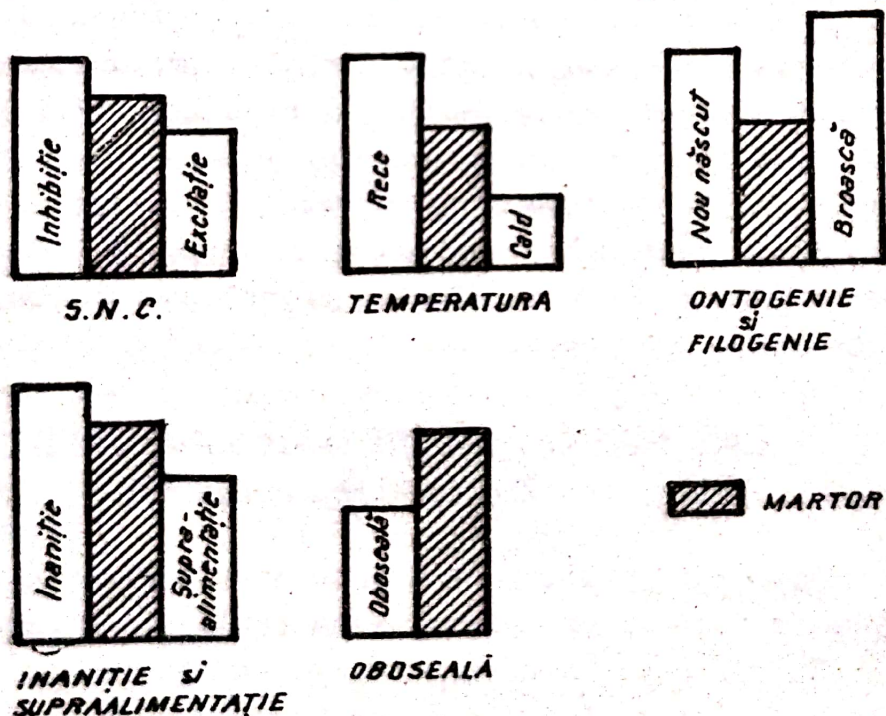


Fig.1 Timpul de supraviețuire la lipsa de oxigen în diferite condiții experimentale.

C. Reacții de adaptare ale organismului în hemeragiile de diverse grade. Moartea clinică. Reanimarea

Scopul lucrării. Experiența urmărește a demonstra reacțiile de apărare - compensare ale organismului în cazul unei hemoragii acute precum și manevrele de reanimare a animalului.

Tehnica lucrării. Se folosește un cîine sănătos cu o greutate medie de 10 sau 12 kg. După instituirea anesteziei generale cu cloraloză, 0,10 g/kg corp, animalul este fixat pe masa de operație și se montează aparatura pentru înregistrarea presiunii arteriale, respirației și volumului splenic.

Se descoperă una din carotidele primitive (după tehnica cunoscută) în regiunea cervicală anterioară, la care se montează aparatura pentru înregistrarea presiunii arteriale. Printr-o incizie abdominală sub rebordul costal stîng se exteriorizează splina care după montarea dispozitivului de înregistrare se reintroduce în abdomen. Respirația se înregistrează cu ajutorul unui pneumograf montat la nivelul toracelui. Se pot urmări de asemeni modificările electrocardiografice, electroencefalografice, presiunea venoasă centrală, oximetria și alte constante.

În vederea realizării unei sîngerări progresive (ca intensitate și viteză) se descoperă și se canulează cele două artere femurale în regiunile inghinale respective. Arterele se ligaturează la extremitatea lor distală. Se introduce apoi în fiecare arteră cîte o canulă de sticlă, prevăzută la capătul lor distal cu cîte un tub de cauciuc strîns de o clemă Mohr care va permite gradarea vitezei de sîngerare. Pentru a preîntîmpina coagularea sîngelui, se va injecta animalul, imediat după montarea dispozitivelor de înregistrare, heparină în doză de 10 mg/kg.corp.greutate. Se stabilește apoi fondul fiziologic al parametrilor deja amintiți (tensiune arterială, respirație, volum splenic) și în plus se determină numărul de hematii și leucocite precum și raportul elemente figurate/plasmă cu ajutorul hematocritului. Ar trebui să urmărim și un alt mecanism compensator important - creșterea coagulabilității sanguine, care însă din cauza heparinizării animalului nu se poate face.

În vederea realizării unor hemoragii adecvate scopului propus, se calculează masa totală de sânge care după P e t r e v variază în funcție de greutatea animalului (tabel 1).

TABEL 1

Raportul dintre greutatea corporală și masa sanguină totală la câine

Greutatea animalului	Volum sanguin
3 - 4 kg	1/8 din greut.corp.
4 - 10 "	1/15 " greut.corp.
10 - 14 "	1/14 " greut.corp.
14 - 20 "	1/13 " greut.corp.

Se trece apoi la provocarea hemoragiei procedându-se astfel :

1. Sîngerarea lentă de 10 % din cantitatea totală a masei sanguine.
2. Sîngerarea rapidă de 10 % din cantitatea totală a masei sanguine.

După fiecare sîngerare care se face în cilindri gradați se urmăresc modificările parametrilor deja amintiți (tensiunea arterială, respirație, volum splenic, numărătoarea hematiilor și leucocitelor), orice nouă intervenție efectuîndu-se pe fondul unui nivel nou de stabilizare a tensiunii arteriale, respirației și volumului splenic.

După efectuarea tuturor determinărilor și notarea rezultatelor obținute, se face o ultimă sîngerare foarte rapidă pe ambele canule femurale pînă la instalarea morții clinice - oprirea respirației și a bătăilor cardiace.

Sîngele recoltat de la animal după fiecare hemoragie, este turnat printr-un filtru de tifon în aparatură de transfuzie și menținut la temperatura corpului.

După 3-5 minute de la instalarea morții clinice, se procedează la reanimarea animalului. Aceasta cuprinde un complex de manevre care se desfășoară astfel :

1. Transfuzia intraarterială centripetă. Se realizează prin cuplarea aparatului de transfuzie la tubul de cauciuc al unei din arterele femurale. Intreg sistemul de tuburi trebuie să fie bine umplut cu sînge pentru evitarea unei embolii gazoase. Odată cu sîngele, se introduce și 0,5 g glucoză/kg.corp, din soluția de 40 %. Transfuzia arterială se face în sens centripet sub o presiune inițială de 100 mm Hg care în decurs de 8-10 secunde e necesar să ajungă la 160-180 mm Hg. Trebuie de asemeni avut grijă ca presiunea de injectare să nu depășească niciodată mai mult de 10-20 mm Hg presiune sanguină inițială normală a animalului.

2. Concomitent se procedează la intubație traheală sau traheotomie pentru instituirea respirației artificiale.

Inițial este bine ca oxigenul să fie administrat sub presiune cu ajutorul unui spiropulsator sau aparat de anestezie, pînă la restabilirea respirației spontane. Se continuă apoi cu oxigenoterapie simplă.

3. Transfuzia intravenoasă o urmează pe cea intraarterială și se începe odată cu apariția activității cardiace și a primelor mișcări respiratorii.

În toată această perioadă e bine ca animalul să se afle în poziție Trendelenburg 10 %.

Se mai pot utiliza analeptice periferice. De asemeni e necesară o supraveghere atentă a cordului, în caz de urgență urmînd a se face toracotomie și masaj cardiac intrapericardic (sistola coincidînd cu respirația).

Rezultatele obținute și interpretarea lor

După cum se constată din grafice, efectele sîngerării au variat în raport cu cantitatea de sînge pierdută și cu viteza cu care s-a produs hemoragia (fig. 2,3)

Sîngerarea lentă în cantitate mică nu a provocat modificări evidente ale tensiunii arteriale sau respirației. Se poate constata însă o micșorare a volumului splenic. Faptul că organismul manifestă în toată perioada de sîngerare lentă o tendință continuă de hipotensiune determină excitarea baroreceptorilor din zonele sinocarotidiene și cardio-aortică. Apare astfel un reflex compensa-

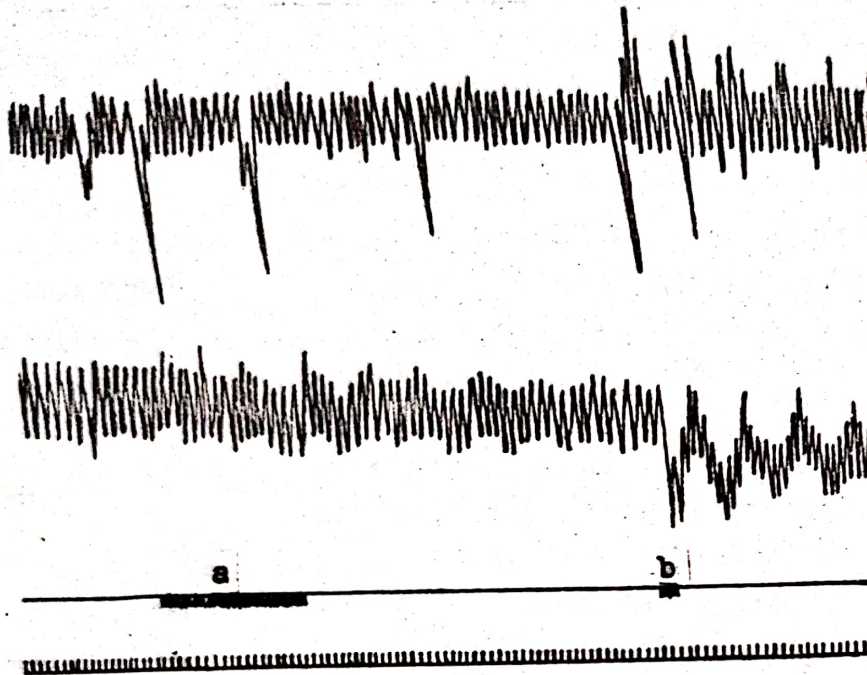


Fig. 2

Modificări tensio-
nale și respirațoa-
re în cursul hemo-
ragiilor de diverse
grade.

a- sîngerare lentă
10 %

b- sîngerare rapidă
10 %

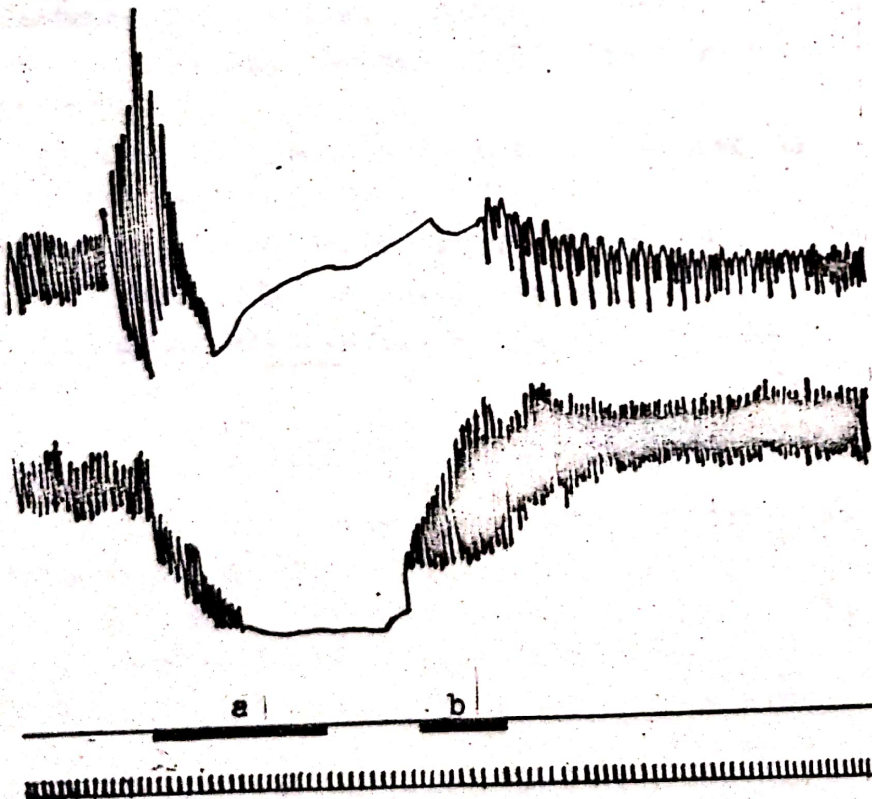


Fig. 3

a. Sîngerare totală
b. Reanimare.

Sus - respirația ;
jos - presiunea ar-
terială.

tor a cărei închidere se produce în hipotalamus, verigile efectorii fiind reprezentate de căile vegetative și neuroendocrine.

Veriga vegetativă este reprezentată de sistemul nervos simpatic iar cea neuroendocrină de secreția de adrenalină a medulo-suprarenalei care prelungește în timp fenomenele de hipersimpatotonie. Intervenția compensatorie a acestor factori se traduce prin efectele lor vasculare, cardiace, sanguine și metabolice (hiperglicemie). Se produce o mobilizare a sîngelui din depozite - la cîine în special prin splenoconstracție, iar la om în deosebi prin relaxarea sfincterelor venelor suprahepatice - o tendință la vasoconstricție cu excepția teritoriului cerebral și coronarian, (centralizarea circulației) și o creștere a frecvenței și a forței contracțiilor cardiace (prin efecte crono și inotrope pozitive).

Prin splenoconstracție, organismul realizează o adevărată autotransfuzie. Fenomenul poate fi evidențiat prin poliglobulia intensă dar de scurtă durată, care se produce imediat după contracția splinei. Trecerea sîngelui din splină în circulația generală se datorește stimulării simpatice a filetelor nervoase ce determină contracția fibrelor musculare netede din capsulă și trabecule. Creșterea coagulabilității sanguine nu poate fi evidențiată din cauza heparinizării animalului.

Toate aceste modificări au un caracter adaptativ, căci se opun scăderii tensiunii arteriale (sau o reducere normal). De asemenea prin creșterea debitului ventilator, a mobilizării eritrocitelor și a producerii hiperglicemiei se asigură un aport satisfăcător de exigen și de substrat energetic organelor de importanță vitală, (creier și cord);

Extragerea unei aceleiași cantități de sînge (10 %) dar cît mai rapid (fig. 2 b) provoacă hipotensiune și modificări respiratorii de scurtă durată. Reacțiile compensatorii sînt depășite pentru moment de scăderea bruscă a rezistenței periferice prin deschiderea largă a vasului. Dar odată cu întreruperea hemoragiei, reacțiile de adaptare mobilizate prompt prin mecanismele neuroreflexe amintite, restabilesc din nou foarte repede nivelul tensiional.

În cursul hemoragiei brutale (fig. 3a) tulburările organismului și în consecință declanșarea reacțiilor de adaptare se datoresc în deosebi scăderii masei de sînge circulant cu reducerea însem-

nată a tensiunii arteriale precum și scăderii marcate a numărului de hematii circulante. În aceste condiții aportul oxigenului la țesuturi se reduce treptat și dacă mecanismele compensatorii nu sînt eficiente sau dacă nu se intervine la timp se ajunge la moartea animalului.

În perioadele mai avansate ale hemoragiei, pe lîngă factorii compensatori deja amintiți : golirea rezervorului sanguine, vasoconstricția generalizată și tahicardia, mai intervine trecerea în vase a lichidelor interstițiale și chiar tisulare, ceea ce duce la diluarea sîngelui, fapt ce poate fi evidențiat atît prin numărătoarea hematiilor cît și prin determinarea hematocritului. Se constată o scădere marcată a numărului de hematii și creșterea raportului plasmă/globule.

EKG se traduce prin modificarea undei T care devine ascuțită și simetrică precum și prin supradenivelarea segmentului ST.

Scăderea progresivă a hematiilor agravează din ce în ce mai mult insuficiența de oxigen. Aceasta va determina modificări însemnate ale respirației atît în ce privește frecvența cît și amplitudinea. Reacțiile compensatoare ale respirației se datoresc pe de o parte excitării reflexe a chemoreceptorilor sino-carotidieni sensibili la lipsa de oxigen cît și stimulării directe a centrilor respiratorii datorită creșterii concentrației CO_2 .

Faptul că ultima sîngerare se efectuează pe fondul unui organism deja suprasolicitat dar mai ales caracterul brutal al acesteia (se deschid ambele artere femurale) determină covîrșirea reacțiilor de adaptare ale organismului. Prăbușirea tensiunii arteriale, anemia marcată care s-a instalat, compromit definitiv aportul oxigenului la țesuturi, au loc tulburări însemnate la nivelul microcirculației sanguine ou apariția rapidă a componentei metabolice a bolii. Apare prima etapă a morții - moartea clinică.

Este de remarcat că intensitatea hemoragiei care poate duce la depășirea măsurilor fiziologice de apărare este diferită de la animal la animal, particularitățile reactive ale fiecărui cîine, determină în ultimă instanță apariția mai rapidă sau mai încetă a morții clinice. În general se consideră că o pierdere sanguină de peste 40 % din masa totală e suficientă pentru obținerea tulbură-

rilor amintite.

Moartea clinică se instalează odată, cu ultima inspirație agonică și după 1-2 minute de la terminarea acesteia se mai pot produce câteva mișcări respiratorii spontane care par să repete perioada agonică. De obicei în aceste experiențe activitatea inimii încetează ceva mai devreme sau, lucru ce se întâmplă mai rar simultan cu respirația.

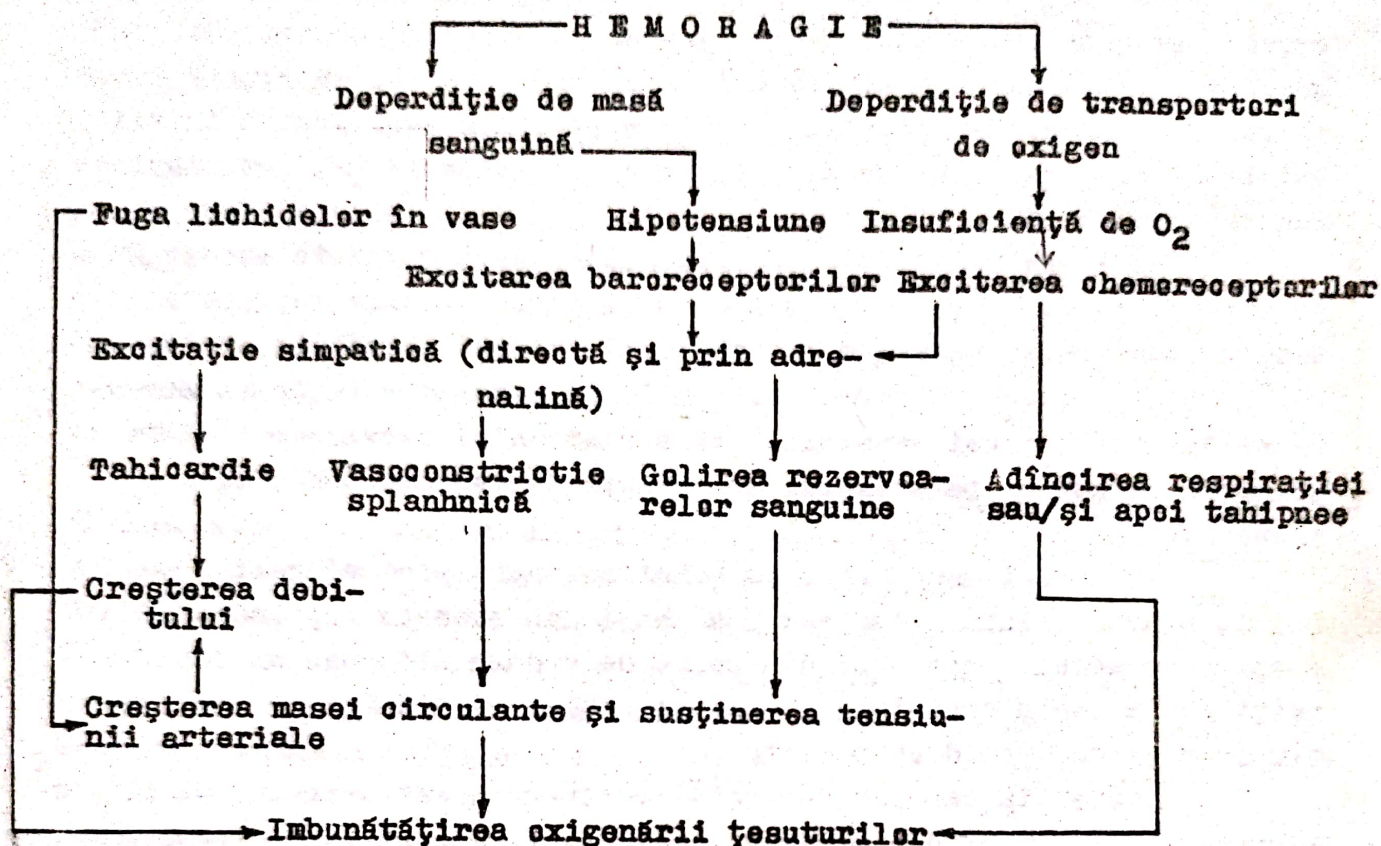
Perioada morții clinice fiind doar de 5-8 minute succesul reanimării va depinde de precocitatea și corectitudinea aplicării tuturor manevrelor necesare restabilirii funcțiilor vitale. Intervalul de timp redus în care intervenția de reanimare poate fi eficientă se datorește marelui sensibilități a sistemului nervos central la lipsa de oxigen și pericolului instalării de leziuni morfologice ireversibile.

Începutul manevrelor de reanimare determină sfârșitul perioadei de moarte clinică. Așa cum s-a menționat aceasta cuprinde un complex de măsuri care deși din punct de vedere didactic am fost nevoiți să le redăm cronologic, practic e bine să fie făcute cât mai simultan și mai rapid cu putință.

Astfel în cazul transfuziei centripete intraarteriale, coloana de sânge având o presiune convenabilă ajunge pe de o parte la nivelul sistemului nervos central, iar pe de altă parte ajungând în aorta ascendentă, închide valvulele sigmoide și pătrunde prin orificiile coronare în miocard. Se asigură astfel reluarea activității cordului și chiar a respirației. Perfuzia intravenoasă asigură substratul necesar hematozei la nivelul pulmonilor, returul venos umple cavitățile cordului, miocardul se contractă și în acest fel se ajunge progresiv la normalizarea circulației sanguine. (Fig. 3b)

În cursul experienței se înregistrează momentul dispariției și reapariției reflexelor palpebrale. Reapariția lor indică reanimarea segmentelor corespunzătoare ale mezencefalului din sistemul nervos central.

În general interpretarea rezultatelor modelelor experimentale ale hemoragiei acute, morții clinice și a manevrelor de reanimare, trebuie să se extrapoleze la om cu rezerve și discernământ. În



Sucesiunea tulburărilor și mecanismelor de compensare în cursul hemoragiei.

acest sens sînt de reținut cel puțin două argumente: Comportamentul hemodinamic și metabolic al animalului diferă de cel uman direct proporțional cu distanța pe treptele filogenetice. Experiențele realizate pe subprimate sînt cele mai apropiate de reactivitatea umană.

- În general tulburările ce conduc la moartea clinică la om, apar în condiții neprevăzute și aproape întotdeauna la oameni neanesteziați iar sîngerarea în cazurile reale ale clinicii umane nu se face cu rapiditatea gradientelor realizate experimental la animale.

Capitolul II

PATOGENIA GENERALA

1. Rolul dereglării mecanismelor neuro-reflexe și a sistemului nervos central în producerea tulburărilor funcționale ale organismului.

Scopul lucrării. Experiențele urmăresc să demonstreze posibilitatea dereglărilor funcționale sub influența unor excitanți reflexi necondiționați sau condiționați. Factorii de mediu nesemnificativi pot căpăta valoarea unor semnale pentru producerea reacțiilor fiziologice sau patologice în funcție de excitanții necondiționați cu care s-au asociat.

În cursul lucrării vom urmări răspunsul reflex, al organismului la un excitant patologic necondiționat automat (morfina). Vom urmări reacțiile unui animal la care s-a elaborat un reflex condiționat patologic, excitantul necondiționat fiind de asemenea automat.

La toate animalele se înregistrează pneumograma și se urmăresc modificările respiratorii, digestive (salivație, vomă, defecare) și de comportament.

a) Reflexul patologic necondiționat

Unui câine obișnuit să stea în stativ i se montează dispozitivul de înregistrare a pneumogramei. După înregistrarea respirației de fond se injectează animalului 0,02 g morfină subcutanat. Se urmăresc apoi modificările respiratorii, digestive și de comportament. Se observă după 3-5 minute de la injecția morfinei apariția unei agitații motorii însoțite apoi de polipnee, salivație, contracțiuni abdominale urmate de vomă și defecație. Ulterior animalul devine somnolent.

b) Reflexul patologic condiționat

Se prezintă un animal la care în prealabil s-a elaborat un reflex condiționat prin asocierea excitantului complex (este format din reunirea mai multor stimuli indiferenți; un excitant auditiv bătăile unui metronom 120/minut; un excitant tactil - legarea lael

cîinelui - un excitant dureros - injecția) cu administrarea de morfină. În cursul experienței însă se înlocuiește morfina cu administrarea de ser fiziologic. Se constată apariția tuturor modificărilor specifice toxicului deși acesta nu a mai fost injectat. Deoarece în cursul administrării morfinei se intensifică eliminarea toxicului prin secrețiile digestive și în deosebi prin salivă, în cursul prezentării reflexului condiționat pe primul plan apare o marcată hipersalivație.

c) Nevreza experimentală (Kriajev)

Modelul experimental se bazează pe cîocnirea a două reflexe biologice antagoniste - reflexul de apărare cu cel alimentar.

Un animal, cărui în prealabil i s-a crescut tonusul alimentar prin înfometare, se introduce într-un circuit electric. Circuitul electric este aranjat în așa fel încît un electrod se află legat la animal iar celălalt la un vas cu mîncare. În momentul în care cîinele înfometat apucă hrana, circuitul electric se închide și animalul suferă un șoc de aproximativ 18-20 v. În funcție de tipul de A.N.S. a animalului se produc modificări în comportamentul său traduse prin stări de excitație sau de inhibiție.

Interpretarea lucrării

Importanța pe care reflexele necondiționate, iar la animalele superioare și cele condiționate, au cîștigat-o în decursul evoluției privind asigurarea unității organismului și adaptarea sa fină la variațiile continue ale mediului exterior, conferă acestora un rol important atât în condiții normale cît și patologice.

Din lucrările precedente reținem faptul că îmbolnăvirea organismului se poate produce prin acțiunea unui stimul obișnuit dar de intensitate neobișnuită (Ex. lipsa de oxigen, etc.). Morfina excitant automat, neobișnuit, pentru organism determină în special printr-un mecanism necondiționat nervos central direct, tulburările care s-au observat.

Cei mai mulți agenți patogeni ai mediului fizic pot determina de altfel îmbolnăvirea organismului prin declanșarea

unui mecanism patogenic reflex necondiționat. Sub acest aspect putem considera acțiunea excitanților traumatici, termici, electrici, iradianți, etc. Caracteristic acestui grup de excitanți este faptul că spre deosebire de acțiunea locală care diferă de la agent la agent, reacțiile generale pe care le provoacă sînt în linii generale asemănătoare. Astfel modificările neuro-vegetative din cursul șocului traumatic se aseamănă cu acela din șocul arșilor etc.

În experiența a doua s-a putut constata că anumite manifestări nocive pot avea la baza lor elaborarea unui reflex condiționat patologic. Prin prisma acestui mecanism putem înțelege cum asocierea unor excitanți indiferenți cu factori nocivi pot declanșa ulterior în lipsa factorului esențial aceleași tulburări. Se descriu astfel apariția unor manifestări patologice în special sub forma de crize acute (crizele anginoase, astmatice, epileptice, etc.).

În ultima experiență tulburările observate se datoresc de-reglărilor funcționale cortico-subcorticale. Așa cum s-a mai menționat se produce o ciocnire între două reflexe biologice antagoniste esențiale pentru existența organismului - realizîndu-se o nevroză experimentală.

Mecanismul nevrotigen este și pentru oameni unul din mecanismele principale care stau la baza patogeniei bolilor cauzate de agenți etiologici aparținînd mediului social (bolile cortico-viscerale).

2. Leziunea biochimică

Scopul lucrării : de a prezenta unele modificări biochimice celulare care stau la originea tulburărilor funcționale și a alterărilor morfologice.

a) Evidențierea hematiilor încărcate cu hemoglobină fetală

Importanța determinării. Eritrocitele de adult conțin numai hemoglobină adultă. Prezența hemoglobinei fetale peste vîrsta de 3 ani se întîlnește în cursul unor anemii ca thalasemia, anemia Cooley sau a variantelor sale mai ușoare. Tranzitor poate fi întîlnită în anumite hemopatii, anemii aplastice, leucoze, etc. De asemenea hemoglobina fetală poate fi decelată în sîngele parturiente-lor recente, și provine din sîngele fetal după ce acesta a trecut

HbA 3 x 23
HbF 2 x 28

prin placentă sau prin ruperea vilozităților placentare în cursul travaliului.

Material necesar :

1. Soluție acid citric 0,1 M (18,21 g pentru 1000 ml apă distilată)
2. Soluție fosfat acid de sodiu (PO_4HNa_2 . 12 mol.apă) 0,2 M - 71,7 g pentru 1000 ml apă distilată). În momentul utilizării se amestecă 71,8 ml sol. 1 cu 28,2 ml sol. 2, realizând un pH de 3,4. Aceasta este soluția tampon.
3. Soluție apoasă de eozină 0,5 %
4. Lame degresate
5. Alcool metilic sau etilic 80 %
6. Termostat

Tehnica de lucru: se fac frotiuri de sînge după tehnica standard. După uscare, frotiurile se fixează în etanol sau metanol timp de 5 minute. Apoi se spală cu apă. După spălare sînt puse în poziție verticală în soluția tampon pH = 3,4 și se incubează timp de 5 minute la 37°C. (timpul de incubare trebuie să fie respectat exact). După spălare cu apă se colorează cu soluție de eozină 3-5 minute. După uscare se numără cu obiectiv umed 500 hematii și se calculează proporția hematiilor încărcate cu hemoglobină fetală.

Rezultate și interpretare: hematiile încărcate cu hemoglobină fetală apar bine colorate în roșu. Cele fără hemoglobină fetală apar palide dar conturate. Există și forme intermediare, parțial încărcate cu hemoglobină fetală care apar colorate palid. Prezența hematiilor încărcate cu hemoglobină fetală peste 3 ani este anormală putînd explica unele anemii ce se întîlnesc la adulți.

Hemoglobinele umane normale sînt în număr de 3: Hb A, Hb A₂ și Hb F. Primele două se găsesc la adult și în mică cantitate la fătul nou născut și sugar. Hemoglobina fetală (Hb F) se găsește la făt, la nou născut și scade apoi progresiv în cursul primilor ani de viață.

De aceea prezența Hb F la adult sau copilul mare dovedește sinteza unei hemoglobine anormale sau mai exact a sintezei unei hemoglobine normale pentru o altă perioadă a vieții. De altfel se

admite că în anemia Cooley sinteza de Hb F este vicariantă, deoarece organismul nu este capabil să sintetizeze suficientă HbA, produce Hb F și Hb A. Tot ca fenomen compensator, vicariant este interpretată prezența Hb F la adult și copilul mare în unele procese anemice și de neoformație grave.

Diferențele dintre hemoglobine sînt de ordin biochimic în lanțul de aminoacizi compozițional și pozițional. Diversele hemoglobine sînt caracterizate prin patru lanțuri de bază. Astfel lanțul alfa de aminoacizi este identic în ambele hemoglobine (Hb A și Hb F) însă lanțul beta din Hb A este atît de diferit de lanțul corespunzător din Hb F, încît acesta din urmă poartă denumirea de lanț gama. Deci în Hb A există lanțuri alfa și beta de aminoacizi, pe cînd în Hb F există lanțuri alfa și gama.

În thalasemie organismul nu poate să sintetizeze suficiente lanțuri beta și atunci sintetizează lanțuri gama. Prezența Hb F în eritrocite poate constitui sursa unor tulburări grave, uneori mortale, pentru bolnavii respectivi. Așa sînt unele forme de hemoglobinopatii ereditare, unele anemii zise refractare și anemiile din unele cazuri de leucemii.

În toate aceste cazuri fragilitatea hematiilor cu hemoglobină fetală este mai mare ca a celor normale, ceea ce face ca rata distrucției lor să fie mai crescută.

b) Evidențierea calitativă a deficienței de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G.6.PD)

Importanța determinării. Prezența în cantitate normală a glucozei 6-fosfat dehidrogenazei (G-6-PD) este necesară pentru a asigura desfășurarea fiziologică a numeroase procese metabolice.

Pentru evidențierea calitativă a deficienței de G-6-PD se utilizează testul Brewer, de reducere a methemoglobinei, al cărui principiu este următorul: oxidarea hemoglobinei în methemoglobină cu ajutorul nitritului de sodiu este reversibilă la subiecții normali în prezența albastrului de metilen. Această reversibilitate nu se petrece la deficienții de G-6-PD, cînd toată hemoglobina se transformă în methemoglobină și rămîne ca atare.

Reactivi : 1) nitrit de sodiu 0,18 M în 0,28 M glucoză

- (nitrit de Na 1,25 g, glucoză 5 g, apă distilată ad. 100 ml);
2) albastru de metilen 0,0004 M în ser fiziologic (albastru de metilen 0,150 g în sol. ClNa 9 g/1000 ml);
3) anticoagulant : heparină 0,1 ml (500 u) pentru 10 ml sînge.

Tehnica de lucru : în trei tuburi numerotate I, II, III, se pun următorii reactivi: în tubul II 0,1 ml soluție nitrat de sodiu; în tubul III se adaugă la 0,1 ml nitrat de sodiu și 0,1 ml soluție albastru de metilen; în toate cele trei tuburi se adaugă cîte 2 ml sînge prelevat pe heparină și se omogenizează ușor.

Substanțele utilizate	Numar tuburi		
	I	II	III
Nitrit de Na	-	0,1 ml	0,1 ml
Albastru de metilen	-	-	0,1 ml
Sînge	2 ml	2 ml	2 ml

Tuburile neastupate se pun la 37°C timp de 3 ore, după care se omogenizează ușor. Din fiecare tub se ia cîte 0,1 ml care se omogenizează în eprubete cu cîte 10 ml apă distilată.

Rezultate și interpretare. Tubul I este un tub martor de referință care, în soluție apoasă (0,1 ml la 10 apă), dă o culoare roșie-clară.

Tubul II este tubul pozitiv care, în soluție apoasă, dă o culoare brună (methemoglobină).

Tubul III reprezintă proba propriu-zisă, culoarea acesteia comparîndu-se cu culoarea probei martor (tubul I) și cu culoarea probei sigur pozitive (tubul II).

La indivizii normali: culoarea probei din tubul III este roșie-clar, identică ca la tubul I.

La bolnavii cu deficiență de G-6-P-D, formă homozigotă, culoarea probei din tubul III este brună, identică ca la tubul II.

La indivizii heterozigoți culoarea este intermediară și variază de la roșu spre brun.

Deficiența enzimei determină printre altele și o fragilitate

crescută a hematiilor responsabilă de apariția în unele cazuri a anemiilor foarte grave.

Observația clinică semnalase de multă vreme apariția de hemolize severe, la unii indivizi, după ingestia de primachină, sulfanilamidă, acetamidă, PAS, nitrofuran și altele.

Apariția hemolizei a fost recent elucidată când s-a constatat că eritrocitele indivizilor susceptibili prezintă un defect în calea aerobiotică a glicolizei și anume o deficiență transmisă ereditar de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6-P-D).

Mecanismul hemolizei provocate de diversele medicamente, pare să fie rezultatul unei reacții între substanța respectivă (sau a unui metabolit) cu oxihemoglobina, care duce la formarea de apă oxigenată (H_2O_2), nocivă pentru hemoglobină. În prezența glutathionului redus (G-SH) și a peroxidazei glutathionului, apa oxigenată este rapid distrusă în hematiile normale. Eritrocitele normale pot regenera foarte rapid glutathionul redus (GSH) din glutathion oxidat (GSSG), pe măsură ce acesta din urmă este format (fig. 4).

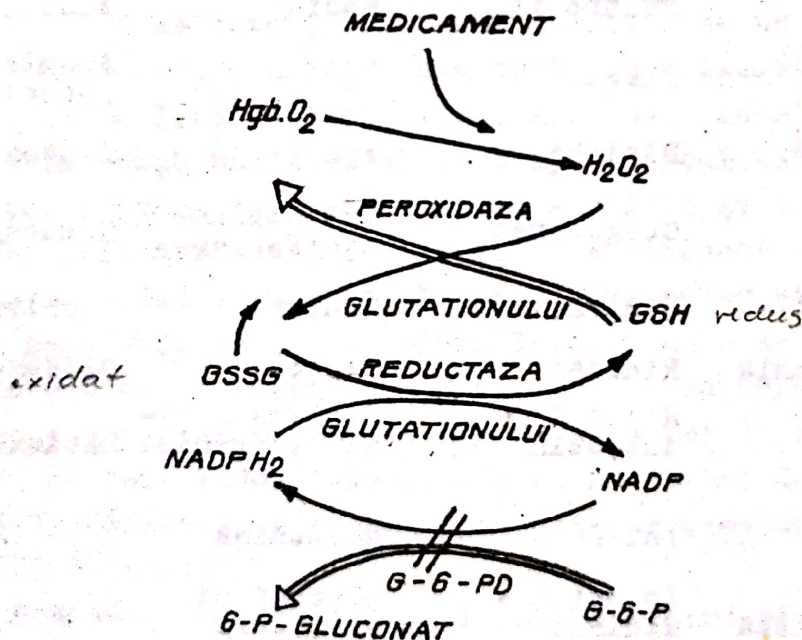


Fig. 4 - Mecanismul hemolizei la cei cu deficiență de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G-6-PD). Eritrocitele cu deficiență de G-6-PD au o capacitate limitată de a reduce GSSG, deoarece în absența G-6-PD, se formează o cantitate subnormală de $NADPH_2$, care este coenzima reductazei GSSG.

Eritrocitele cu deficit de G-6-PD au o capacitate limitată de a reduce glutational oxidat (GSSG), deoarece au o producție scăzută de NADPH_2 care este coenzima reductazei glutationului. Rezultatul acestui defect este deci prezența în eritrocit a unei cantități excesive de apă oxigenată care, rămânând necontracarată, provoacă degradarea hemoglobinei cu formarea de corpi Heinz și scurtează durata de viață a eritrocitelor în care are loc acest proces.

Indivizii cu deficiență moștenită de G-6-PD nu prezintă fenomene de hemoliză dacă nu ingeră substanțe capabile să inițieze procesul chimic descris mai sus. Rezultă deci că leziunea biochimică poate rămâne latentă toată viața unui individ cu deficiență de G-6-PD dacă nu apare un agent capabil să dezvăluie această anomalie enzimatică a eritrocitului.

Unele afecțiuni ereditare produse prin leziune biochimică

Afecțiunea	Tesutul sau procesul afectat	Substratul afectat	Expresia clinică
Sferocitoza ereditară	Eritrocit	Sodiu	Anemie hemolitică
Malabsorbție de Vit. B_{12}	Ileen	B_{12}	Anemie pernicioasă juvenilă
Diabet insipid nefrogen	Rinichi	Apa	Diabet insipid
Hemofilia	Coagularea	Tromboplastineformarea	Hemoragii
Rachitism hipofosfatic	Rinichi	Fosfor	Rachitism
Glicozuria renală	Rinichi	Glucoză	Glicozurie benignă
Cistinuria	Rinichi + intestin	Cistină + lizină, arginină, ornitină	Litiază renală
Malabsorbția metioninei	Intestin	Metionină	Intârziere mintală, păr alb, ș.a.
Malabsorbție glucoză-galactoză	Intestin + Rinichi	Glucoză și galactoză	Diaree cronică

Capitol III

Inflamația

Inflamația este o reacție cu caracter local și general a organismului, față de acțiunea unor agenți nocivi, reacție care se manifestă sub forma unui complex de modificări biochimice, funcționale și structurale de natură vasculo-tisulară.

Scopul lucrării este de a demonstra unele fenomene ce survin într-un proces inflamator.

Experiența 1. Demonstrarea modificărilor vasculare din focarul inflamator (experiența lui C o h n h e i m).

Tehnica de lucru: după ce în prealabil obroască a fost spinalizată, se fixează pe placa de plută în decubit dorsal sau ventral. Printr-o incizie lateral abdominală dreaptă se exteriorizează o ansă intestinală cu mezenterul corespunzător care se fixează deasupra orificiului planșetei, cu ajutorul unor bolduri. Se observă la microscop circulația normală în mezenter. Pentru a grăbi evoluția procesului inflamator, se aplică apoi pe mezenter oțiva cristali de $ClNa$.

Rezultate: datorită contactului cu aerul și mai ales cu cristalii de $ClNa$, în mezenter, începe să se dezvolte un proces inflamator și să apară modificări circulatorii. În primele momente ale inflamației vasele se dilată, concomitent survine o accelerare a circulației sanguine iar după un interval de timp curentul sanguin se încheie și apar mișcări pendulare. În venele mici și în capilare, pe măsura încetării circulației sanguine, se constată o deplasare continuă a eritrocitelor spre centrul patului vascular și o trecere a leucocitelor spre endoteliul vascular. Imediat după marginarea leucocitelor începe și migrarea lor (2-4 ore). Pe suprafața externă a vasului apare o prelungire care se alungește și se îngroașă treptat. Aceasta dă naștere la noi pseudopode și se desprinde treptat de peretele vascular. Odată cu migrarea leucocitelor exsudează și lichidul din vase în țesuturi.

Fenomenele inflamatorii se mai pot demonstra și pe limba de broască. Aceasta se întinde cu ajutorul unei pense deasupra orificiului plăcii de plută și se fixează cu bolduri. În acest caz diferitele elemente ale reacției vasculare sînt mai puțin manifestate.

Experiența 2. Urmărește să pună în evidență creșterea permeabilității vasculare în cursul procesului inflamator.

Tehnica de lucru: se depilează iepurele pe flancurile abdominale după care se produce un proces iritativ la nivelul unui flanc, prin frecarea pielii cu oleu de terebentină. După apariția reacției inflamatorii (în oca 30 minute) se injectează în vena marginală a urechii 10-20 ml soluție de tripan 1 %.

Rezultate: după 60-120 minute se va observa la nivelul regiunii inflamate, o colorație albastră mult mai intensă decât la nivelul flancului neiritat.

Experiența 3 urmărește evidențierea procesului de fagocitoză.

Tehnica de lucru: se injectează intraperitoneal la un cobai 10 ml bulion peptonat. După 24 ore se injectează pe aceeași cale 5 ml suspensie de hematii de pasăre. După 3-6 ore se recoltează cu o seringă sau cu o pipetă Pasteur exsudat peritoneal și se întind frotiuri care se colorează după tehnica May Grunwald-Giemsa.

Rezultate: se vor observa la microscop pe frotiu diferite stadii ale procesului de fagocitoză a hematiilor de pasăre de către leucocitele cobaiului. Hematiile de pasăre se deosebesc de hematiile de cobai prin aceea că au o formă ovalară și sînt nucleate.

Procesul de fagocitoză mai poate fi urmărit pe un preparat de plămîn de broască la care s-a injectat în sacul limfatic toracic 1 ml dintr-o soluție suspensie de tuș de China, soluție cloruro-sodică izotonică. Pe plămînul fixat pe orificiul plăcuței de plută se observă la microscop, leucocitele ce înglobează particulele de tuș.

Experiența 4 pune în evidență semnele cardinale ale inflamației.

Tehnica de lucru. Cu ajutorul termocuplului se ia temperatura cutanată a urechilor animalului. După aceasta se introduce o ureche în apă fierbinte timp de 2-3 minute. Se va observa cu ajutorul lămpii de microscop prin transiluminare aspectul rețelei vasculare. De asemenea se vor lua din nou și temperaturile locale la cele 2 urechi.

Pentru aprecierea modificărilor în viteza de scurgere a sîngelui se cateterizează cu un ac de seringă, vena marginală a fiecărei urechi. Se notează numărul de picături de sînge ce se scurg pe unitatea de timp.

Rezultate: după producerea inflamației se remarcă hipotonia manifestă a urechii inflamate, aceasta avînd o poziție mai orizontală decît cealaltă. Se constată o creștere a temperaturii locale; transiluminarea pune în evidență o rețea vasculară mărită. Circulația se face mai rapid, fapt evidențiat prin numărul mare a picăturilor de sînge ce se scurg din vasele urechii inflamate.

După 24 ore se observă un edem marcat și leziuni morfologice ce merg pînă la escare.

Experiența. 5 Modificări ale stării generale a organismului apărute în cursul inflamației.

Tehnica de lucru. La un oîine, cu 3 zile înaintea lucrării i se introduce subutan la nivelul coapsei 2-3 ml emulsie sterilă de terebentină 50 % în ulei vegetal. Ca rezultat se va dezvolta o inflamație aseptică purulentă.

La lucrări se va măsura: temperatura corpului, numărul de respirații pe minut, frecvența pulsului, numărul leucocitelor și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH).

Rezultate: Din cauza procesului inflamator produs, temperatura, frecvența respirației și pulsului vor fi crescute. De asemeni va crește numărul leucocitelor pe mmc cît și VSH.

Examen de laborator clinic :

- Determinarea pH-ului exsudatului purulent.

Tehnica de lucru. În soluția de puroi în prealabil amestecat cu apă distilată se introduce capătul unei hîrtii indicator universal de pH. Se apreciază culoarea obținută după scara etalon.

Studiul microscopic al puroiului:

Se fac frotiuri și se colorează cu May-Grünwald. Se studiază și se desenează leucocitele aflate în diverse stadii de distrugere, celulele țesutului unde s-a dezvoltat inflamația, unele bacterii, eritrocite.

- Reacția Rivalta servește la diferențierea unui exsudat inflamator - de un transudat - datorit unui traumatism sau unei tulburări mecanice a circulației. Se toarnă în paharul conic 200 ml apă și se adaugă cu o pipetă Pasteur 2 picături acid acetic glacial. Se omogenează amestecul. Cu altă pipetă Pasteur se lasă să cadă în paharul cu apă acidulată, o picătură din lichidul de cercetat. Dacă pi-

cătura cade formînd nori albi-albăstrui (ca fumul de țigară) care seboară lent spre fund - aceasta denotă prezența exsudatului, (reacția pozitivă). Dacă nu se produce nici o modificare este vorba de un transudat (reacția este negativă).

Interpretare

Principalele modificări care au loc, la nivelul focarului inflamator sînt generate de o serie de tulburări vasculare, metabolice și celulare.

Toate aceste tulburări, evoluează într-o corelație intimă și se intercondiționează reciproc.

Tulburările vasculare produse rapid prin mecanisme nervoase reflexe, se traduc prin modificări de calibru, de viteză circulației și de permeabilitate (Exp.1-2) și sînt permanent influențate și influențează la rîndul lor apariția de substanțe biologice active ce apar în focarul inflamator.

Tulburările metabolice din focarul inflamator, vor avea drept consecință generarea unor substanțe biologice active (amine biogene, substanțe polipeptidice, compuși adenilici și prostaglandine) care prin apariția lor în diverse etape de evoluție exercită importante influențe locale și generale.

Concomitent au loc și o serie de modificări celulare ce par a fi favorizate de reacțiile vasculare și metabolice. Procesul acesta reprezentat prin marginatie, diapedeză, fagocitoză exp.(1,3) este util asanării focarului inflamator precum și pentru desfășurarea proceselor reparatorii.

Capitolul IV

STARILE DE HIPERSENSIBILIZARE IMUNOLOGICA-MECANISME IMUNOPATOLOGICE

Stările de hipersensibilizare imunologică (alergia) sînt generate de o dezorganizare a reacțiilor de apărare. Amplearea răspunsului umoral sau celular față de un imunogen generează o stare patologică mai mult sau mai puțin gravă.

S scopul lucrării este de a modela experimental unele aspecte ale reacției imunopatologice ca și de a prezenta unele tehnici de investigare ale stărilor alergice.

A. Unele modelări experimentale ale stărilor de hipersensibilizare imunologică specifică imediată, umorală.

1. Hipersensibilizarea prin anticorpi (Ao) citofili.

Reacția de tip I - Anafilaxia

a. Anafilaxia activă generală

Anafilaxia reprezintă un aspect particular a procesului de imunitate manifestat printr-o sensibilitate crescută a organismului la administrarea parenterală repetată de substanțe variate ale mediului și care în general nu sînt nocive pentru organism.

Hipersensibilizarea anafilactică reprezintă o stare deosebită a organismului fără a fi nocivă prin ea însăși. Ea reflectă o reactivitate modificată a organismului care poate deveni patologică în anumite condiții.

Pentru producerea stării de hipersensibilizare e necesar contactul organismului cu o substanță antigenică care are și apariția de anticorpi specifici. Această stare care poate dura indefinit se poate transforma într-o gravă tulburare - șocul anafilactic - în cazul reîntîlnirii organismului cu substanța care l-a sensibilizat. De aceea se consideră că tulburările datorite hipersensibilizării pot fi pînă la un oarecare punct comparabile cu evoluția unei boli infecțioase.

Atît experimental cît și prin constatări clinice au fost descrise sensibilizări anafilactice și prin pătrunderea antigenului (Ag) pe cale digestivă și respiratorie. Practic însă declanșarea șocului anafilactic se face prin injectarea Ag în sângele circulant al animalului în prealabil sensibilizat. În acest mod instalarea

șocului este cel mai adesea brutală, iar fenomenele ating intensitatea maximă. Mecanismul declanșării, anafilaxiei este situat la nivel celular. Antigenul reintrodus se cuplează cu Ac fixați pe mastocite, ceea ce provoacă eliberarea substanțelor biologice active (histamină, serotonină, SRSA etc.) responsabile de producerea tulburărilor funcționale.

Fenomenele generale din șocul anafilactic (dispnee, hipotensiune arterială, vărsături uneori sanguinolente, hipotermie, hipocoagulabilitate sanguină, leucopenie, etc.) sînt expresia sensibilității la mediatorii vasoactivi a unui anumit organ sau sistem, variabil de la o specie la alta. Mecanismul morții este deci diferit de la o specie la alta în funcție de "organul de șoc". Astfel la cobai se produce spasmul musculaturii netede bronhiolare, la cîine spasmul venelor suprahepatice, la iepure hipertensiune arterială pulmonară, etc.

Dacă animalul nu moare, chiar doze mai mari din același antigen injectate i.v., nu mai pot produce șocul anafilactic timp de cîteva zile (perioada refractară)(fig. 5).

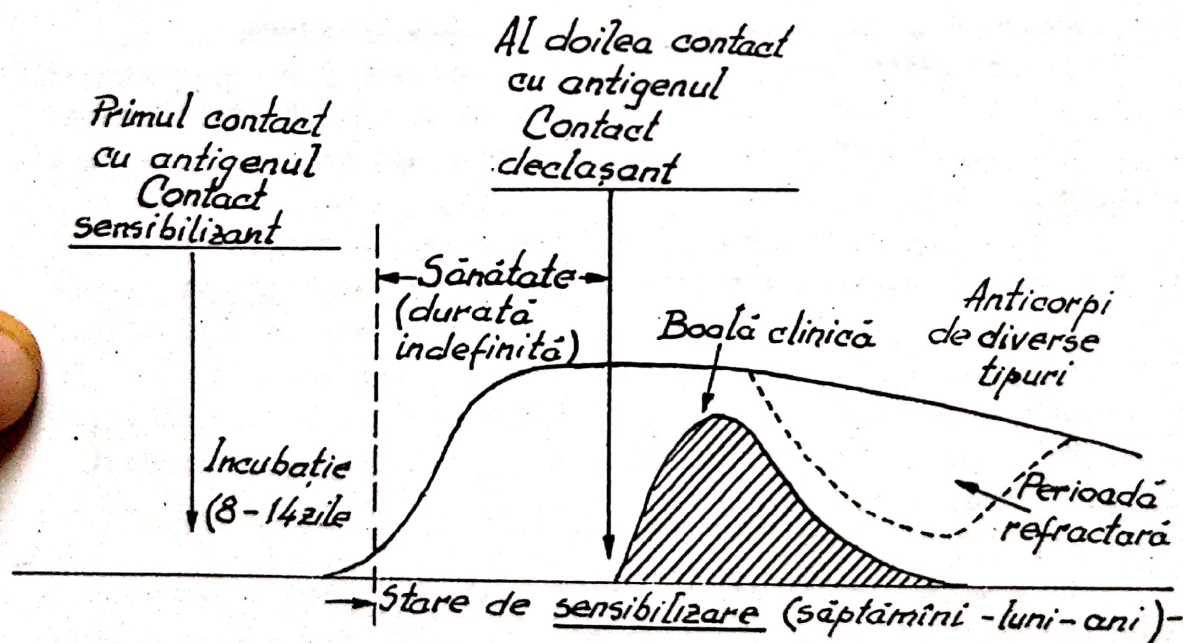


Fig. 5 - Reprezentarea schematică a anafilaxiei

Șocul anafilactic la cobai

Tehnică:

1. Injecția sensibilizantă : constă în injectarea pe cale intraperitoneală timp de 3 zile consecutiv a câte 0,5 ml, sau a unei injecții subcutanate de 0,1 ml ser de cal.

Urmează apoi o perioadă de 2-3 săptămâni în timpul căreia se elaborează anticorpii specifici și se dezvoltă hipersensibilizarea care poate dura săptămâni, luni, sau chiar ani de zile. În această perioadă nu se face nici o intervenție (perioada de latență).

2. Injecția declanșantă. După anestezia locală cu novocaină 1 % a regiunii cervicale anterioare se descoperă vena jugulară superficială și se injectează unui cobai sensibilizat 0,5-1 ml ser de cal. Injecția declanșantă se poate face și intracardiac. În prealabil se determină temperatura rectală și se recoltează o probă de sînge pentru efectuarea glicemiei și a timpului de coagulare, a numărului de leucocite și eozinofile. După apariția șocului se repetă determinarea tuturor indicatorilor de mai sus. În același fel se procedează cu un cobai martor (nesensibilizat).

Se notează timpul cînd s-a făcut injecția declanșantă, cînd au apărut fenomenele patologice caracteristice șocului și timpul scurs pînă la moartea animalului; se face apoi autopsia cobaiului.

Rezultate. După 1-3', uneori chiar imediat după injecție, survine la animalul sensibilizat șocul anafilactic, care de obicei este precedat de o perioadă prodromală caracterizată prin : zburlirea părului, agitație, scărpinarea botului, strănut, tresăriri musculare. Șocul se instalează rapid, brutal și este caracterizat prin dispnee foarte accentuată cu dilatarea nărilor, deschiderea botului în timpul inspirului, convulsii; animalul se culcă pe o parte și de multe ori moare. Toți indicatorii urmăriți prezintă valori scăzute cu excepția timpului de coagulare care crește. La necropsie, animalul prezintă pulmonii destinși, plini de aer ce acoperă cordul care uneori continuă să mai bată.

Dacă animalul nu moare, chiar doze mai mari din același antigen injectate i.v. nu mai pot produce șocul anafilactic timp de câteva zile (perioada refractară).

Interpretare : la cobaiul normal injectarea serului de cal nu determină modificări nocive. La animalul sensibilizat se constată

aparitia șocului anafilactic după o perioadă de 2-3 săptămâni, deoarece acesta este timpul necesar în care se elaborează anticorpii și se dezvoltă hipersensibilizarea organismului.

La cobai organul de șoc este plămînul. Numeroși autori au demonstrat că Ac. sensibilizați se fixează cu predilecție în țesutul pulmonar, aici se eliberează o mare cantitate de histamină, față de care musculatura bronho-pulmonară a cobaiului este foarte sensibilă (vezi astmul experimental). Bronhospasmul anafilactic se produce și în plămîni animalelor sensibilizate perfuzați "in vitro", ceea ce demonstrează existența reacției Ag-Ac în țesutul pulmonar.

x

x

x

Astmul experimental

Tehnică: se plasează un cobai în rezervorul aparatului. Cu ajutorul unui pneumograf se înscriu mișcările respiratorii ale animalului pe un kimograf. Se administrează apoi aerosolii de histamină 1 % timp de 4-5'. În timpul administrării histaminei se urmărește apariția și evoluția crizei atât din comportamentul animalului cât și din înregistrarea grafică a respirației. În același rezervor se introduce apoi un alt cobai căruia i s-a injectat i.m. cu 20' înainte o,2 ml fenergan. Se repetă administrarea de aerosoli de histamină.

Rezultate: se constată apariția la primul cobai a unor tulburări respiratorii accentuate observate clinic și înregistrate și pe grafic (fig. 6). Cobaiul injectat în prealabil cu fenergan nu prezintă nici un fel de modificări.

Interpretare: prin administrarea de histamină se produc spasme ale musculaturii bronșice și bronșiolice care duc la insuficiență respiratorie continuă. Fenerganul este un anti-histaminic care împiedică apariția crizei asmatoforme.

Șocul anafilactic la șobolan

Tehnică: se sensibilizează șobolanul prin 3 injecții intraperitoneale a câte 2 ml ser de cal, la interval de 3 zile. După 15 zile se face injecția declanșatoare. În prealabil se descoperă

artera carotidă primitivă și vena jugulară externă. Carotida se pune în legătură cu un manometru cu mercur și se înregistrează presiunea arterială. Se injectează apoi în vena jugulară externă 0,25 ml ser de cal.

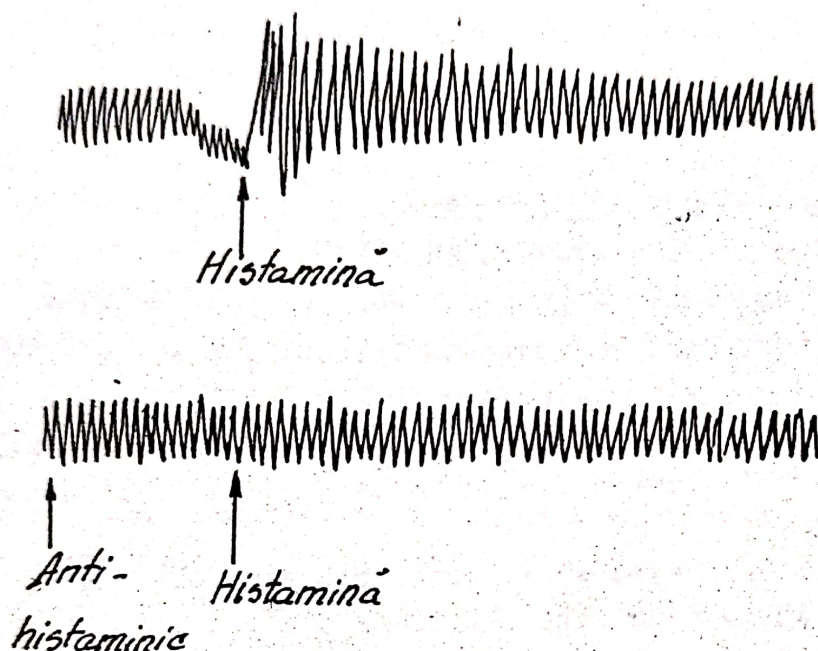


Fig. 6 - Modificările respiratorii din cursul astmului experimental.

Rezultate: animalul prezintă dispnee, crampe abdominale, hipotermie progresivă, colaps. Pe grafic se înregistrează o scădere a tensiunii arteriale, iar animalul de multe ori, moare în timpul experienței prin oprirea cordului și a respirației.

La examenul anatomo-patologic, leziunile dominante sînt congestia și hemoragia în diverse viscere, cu precădere în intestinul subțire.

Interpretare: șocul anafilactic la șobolan îmbracă forma colapsului circulator, iar organul de șoc este constituit din intestinul subțire, unde se produc edem și hemoragii în submucosă și descuamarea membranei mucoase.

x

x

x

Formele clinice ale șocului anafilactic la om corespund afectării predominante a unui aparat și sistem :

- forma cardio-vasculară;
- forma respiratorie;
- forma gastre-intestinală;
- forma cutanată.

X

X

X

b. Anafilaxia activă locală

Anafilaxia activă locală "in vivo"

Administrarea Ag la animalul sensibilizat specific, pe cale subcutanată, intradermică, intraperitoneală, duce la apariția unei reacții inflamatorii trecătoare la locul de injectare. Dacă doza de Ag administrată subcutanat este mică, reacția generală anafilactică poate fi foarte redușă ca intensitate, sau nesesizabilă clinic.

Tehnică: unui iepure, în prealabil sensibilizat cu ser de cal, i se administrează în vena marginală a urechii 15 ml albastru de tripan 1 %; imediat se injectează subcutanat, pe un flanc depilat, 0,5 ml ser de cal.

Rezultate: în interval de 30 minute se dezvoltă la locul injectării o papulă ce se colorează în albastru.

Interpretare : injectarea Ag declanșează o rapidă eliberare de histamină local și provoacă o dilatare bruscă a capilarelor cu extravazarea serului și a colorantului pe care îl conține.

Anafilaxia activă locală "in vitro"-fenomenul Schultz-Dale

La explicarea mecanismului anafilaxiei au contribuit și experiențele de reproducere a anafilaxiei pe organe izolate. Aceste experiențe au căutat să explice și natura celulară sau umorală a anafilaxiei. Schultz a lucrat pe intestin iar Dale pe uter de cobaiță.

Tehnică : experiența se efectuează pe intestin de iepure

sau cobai, sau pe uter de cobăiță. Sensibilizarea la iepure se face prin 6-7 injecții sc. a 1 ml ser de cal (intervalul dintre injecții 6 zile), iar la cobai prin 3 injecții intraperitoneale a câte 0,2 ml ser de cal (interval între injecții 6 zile).

Animalele sînt sacrificate după 14-21 zile prin exsangvinare. Se extirpă și se izolează in vitro un segment din porțiunea terminală a intestinului subțire de la iepure sau cobai, sau un segment de uter de cobăiță.

Intr-o baie de organ izolat, cu soluție Ringer, se introduce unul din fragmentele izolate peste care se adaugă antigenul cu care au fost sensibilizate animalele și face înregistrarea contracțiilor pe kimograf.

Rezultate : înregistrarea pe kimograf arată că pe fondul contracțiilor ritmice obișnuite ale segmentului de intestin, adăugarea serului de cal la lichidul de perfuzie provoacă contractura anafilactică puternică a organului respectiv.

Interpretare : reacția Ag cu Ac fixați pe celulele țesutului sensibilizat este urmată de eliberarea de histamină care determină contracția musculaturii netede. Faptul că răspunsul prin contracție apare pe organe spălate, deci cu Ac circulanți îndepărtați, demonstrează că modificările biologice (eliberare de histamină) sînt consecința reacției Ag-Ac la nivelul tisular.

c. Reacția anafilactoidă

S-a demonstrat experimental că o serie de substanțe printre care peptona, agarul, serurile sanguine, pot produce la injectarea i.v. o stare de șoc asemănătoare șocului anafilactic, stare pe care Selye a denumit-o reacție anafilactoidă.

Această formă de șoc se produce la prima injectare, neexistînd deci indicii pentru existența unor Ac.naturali față de substanța respectivă.

Tulburările se datoresc eliberării de substanțe biologice active endogene în urma unor procese biochimice declanșate de agentul anafilactoid.

Deci leziunea biochimică în anafilaxie și în reacția anafilactoidă este aceeași, mecanismul de producere al ei este diferit.

In anafilaxie eliberarea de histamină și alți mediatori este urmarea reacției Ag-Ac, iar în stările anafilactoidice este urmarea acțiunii directe pe membrana celulară a agentului determinant.

Socul peptonic

Tehnica : Se anesteziază un oșine cu cloraloză (11 cg/kg. corp) după ce a fost fixat pe masa de operație. Se recoltează sînge din vena safenă externă pentru numărătoare de globule albe. Se descoperă artera carotidă primitivă; iar prin laparatomie abdominală se evidențiază ficatul. Se montează apoi dispozitivele pentru înregistrarea tensiunii arteriale și pentru înregistrarea modificărilor de volum hepatic care vor fi înscrise pe un kinegraf. Se aplică pneumograful pe regiunea toracică și se pune în legătură cu o tobiță Marey pentru a înregistra mișcările respiratorii.

Timp de 5-6 minute se înregistrează un fond al tensiunii arteriale, al mișcărilor respiratorii și al volumului hepatic.

Se injectează i.v. o,5-1 ml/kg. corp soluție peptonă, White. Se urmăresc curba tensională, modificările respiratorii și de volum hepatic. Se recoltează sînge din vena safenă externă pentru numărătoare de globule albe. După 60 de minute se injectează din nou soluție de peptonă în aceeași cantitate; se urmăresc modificările apărute pe grafic și se recoltează sînge pentru numărătoare de globule albe.

Rezultate: după injecția de peptonă, se observă (fig. 7) o scădere rapidă a tensiunii arteriale însoțită de mișcări respiratorii frecvente și de amplitudine redusă urmate la scurt interval de timp de rărirea și chiar dispariția lor. Inscrierea volumului hepatic arată creșterea acestuia. După 1-2 minute T.A. începe să crească lent revenind la nivelul inițial, în 5-6 minute. Mișcările respiratorii apar din ce în ce mai frecvente și cu o amplitudine ce se apropie de normal. A doua administrare a peptonei determină scăderea tensiunii arteriale mai redusă în raport cu cea observată după prima injecție, iar revenirea la nivelul inițial se face într-un timp scurt. Aceleași fenomene se observă și în ceea ce privește modificările respiratorii și de volum hepatic.

Interpretare : hipotensiunea care se produce ar fi datorită eliberării histaminei din celule, de către peptonă. Inițial

- capilare - vaso D
Histamina - venule
- vase } vaso C.

hipotensiunea s-ar produce prin vasodilatația metaarteriolelor și sfincterelor precapilare care depășesc ca intensitate acțiunea constrictivă a histaminei asupra arteriolelor și venulelor; concomitent permeabilitatea capilarelor este foarte crescută. Această hipotensiune este întreținută și prin constricția venelor suprahepatice care determină creșterea volumului hepatic cu stază în sistemul port. Scade aportul sanguin la cordul drept, iar consecutiv se produc tulburări respiratorii, sanguine, metabolice-hipexice etc.

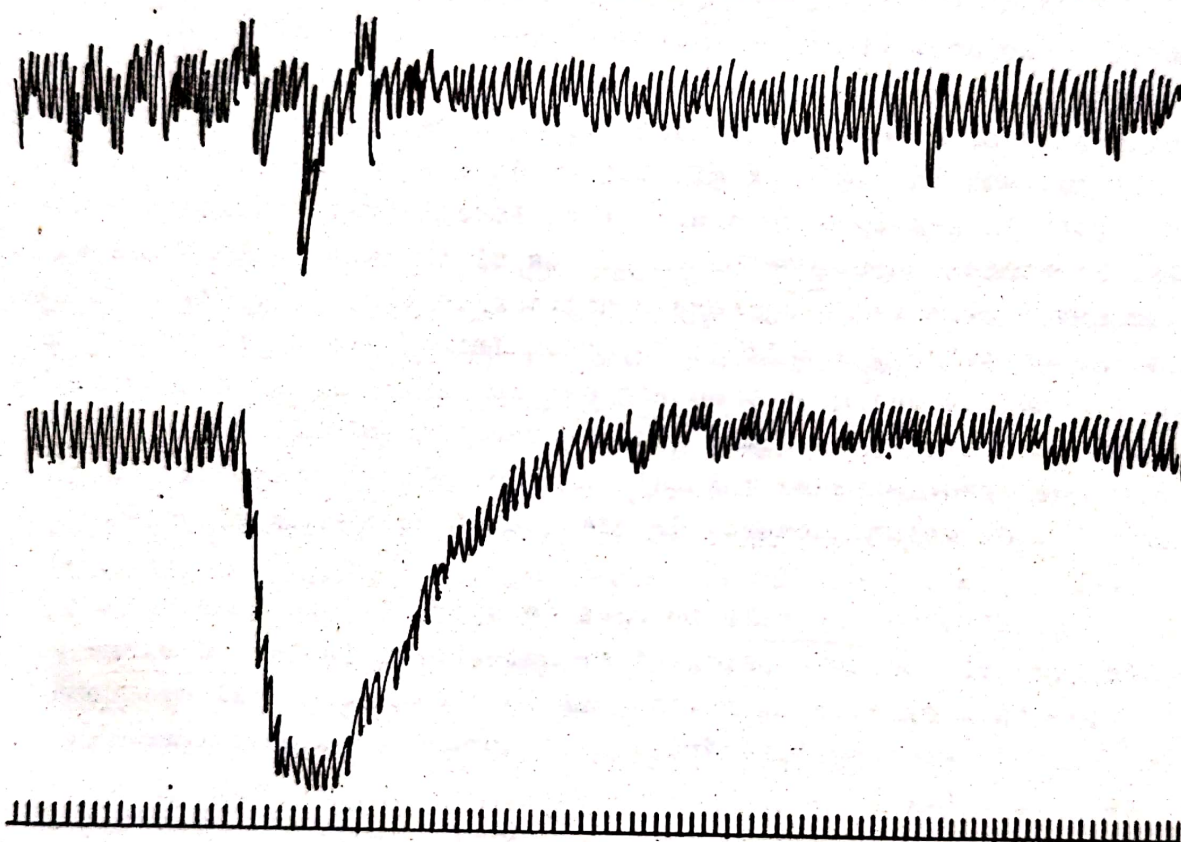


Fig. 7 - Secul peptenic la ofine (de sus în jos: respirația, tensiunea arterială, timpul)

2. Hipersensibilizarea prin Ac citotoxici-citolitici.

Reacția de tip II

În fenomenele alergice de tip citotoxic și citolitic reacția imună este îndreptată față de un Ag aflat pe membrana

celulară. Ag este fie un constituent normal al membranei celulare, ca de exemplu Ag eritrocitare din sistemul ABO sau Rh, fie un component devenit Ag în urma fixării unei haptene (de exemplu medicamente).

Intîlnirea Ag cu Ac specific generează o leziune a membranei celulare a cărei gravitate imediată depinde de fixarea complementului.

Socul heterotransfuzional

Tehnica lucrării : cîinele, în prealabil sensibilizat cu hematii de iepure, fixat pe masa de operație este anesteziat cu cloraleză, apoi se introduce cateterul în vezica urinară de unde se scot 5-10 ml lichid pentru efectuarea sumarului de urină. Printr-o incizie mediană în regiunea gîtului se descoperă una din carotide care e pusă în legătură cu aparatul de înregistrat tensiunea arterială. Se aplică pneumograful pe torace și se pune în legătură cu tobița Marey care va înregistra modificările respiratorii. Prin laparatomie se evidențiază lobii hepatici între care se introduce un balon mic de cauciuc umplut cu aer sau cu un lichid și care vine în legătură cu instalația pentru înregistrarea presiunii hepatice.

Se înregistrează valorile de fond ale TA, respirației și variațiilor de volum hepatic. Se efectuează hemograma și hematocritul.

Se fixează iepurele pe masa de operație, se anesteziază cu eter iar prin puncție cardiacă se recoltează 10-20 cmo sînge, pe citrat de sodiu care se administrează la cîine i.v., cît se poate de lent. Se urmăresc modificările care survin prin cercetarea parametrilor amintiți.

Rezultate : la 2-3' după injectarea sîngelui heterolog, se constată la cîini scăderea tensiunii arteriale, creșterea volumului hepatic, o respirație frecventă și superficială. Valorile hematocritului ca și număratoarea hematiilor arată o scădere a numărului de eritrocite. Serul sanguin este roșu iar în urină se constată prezența albuminei și a hematiilor.

Interpretare : socul posttransfuzional are la bază o reacție antigen-anticorp. Anticorpii aflați în plasma primitorului

reacționează cu aglutinogenii din hematiile donatorului. Hematiile donatorului în urma aglutinării formează microtrombuși la nivelul capilarelor (glomerulare, peritubulare, pulmonare, etc.), determinând ischemie și anoxie. Concomitent se produce liza hematiilor și scăderea numărului de eritrocite iar serul se colorează în roșu. Activarea complementului (9 sau 11 fracțiuni proteice active) interacționează pentru desăvârșirea lizei inițiate de Ac. În același timp PMN și mastocitele eliberează amine vasoactive, plachetele eliberează serotonină și factori activatori ai proteinelor coagulării, se activează și sistemul kininic plasmatic, ceea ce declanșează starea de colaps, din faza inițială a șocului heterotransfuzional.

X

X

X

În clinica umană un exemplu de reacție alergică de tip citotoxică produsă prin Ac dirijați contra unei celule normale, îl constituie boala hemolitică a nou născutului prin incompatibilitatea Rh sau/și prin incompatibilitate în sistemul ABO.

În incompatibilitate Rh, anticorpi produși de mamă față de Ag D al eritrocitelor fetale pătrunși în circulația fătului, îmbracă eritrocitele. Acestea devin sferocite și sînt oprite în sistemul reticulohistiocitar fetal, în special în splină unde sînt fagocitate și hemolizate.

În incompatibilitățile în sistem ABO atît în boala hemolitică a nou născutului cît și în accidentele posttransfuzionale, hemoliza are loc atît intravascular (datorită prezenței hemolizinelor anti-A și anti-B) cît și intratisular.

Determinarea grupelor sanguine și a factorului Rh

Determinarea grupelor sanguine din sistemul OAB

In sistemul OAB există 4 grupe distincte

Determinarea acestor grupe sanguine se face prin două metode :

- a) Determinarea aglutinogenelor eritrocitare (proba Beth-Vincent)
- b) Determinarea aglutininelor din plasmă (proba Simonin).

TABEL NR. II

Grupa	Globule roșii (Aglutino-gen)	Serul sanguin (Aglutinine)	Formula completă
O _I	Fără aglutinogen	Aglutinine (anti-A și anti-B)	O(I) α β
A _{II}	Aglutino-gen A	Aglutinine β (anti-B)	A(II) β
B _{III}	Aglutino-gen B	Aglutinine α (anti-A)	B(III) α
AB _{IV}	Aglutino-gen A+B	Fără aglutinine = 0	AB(IV) 0

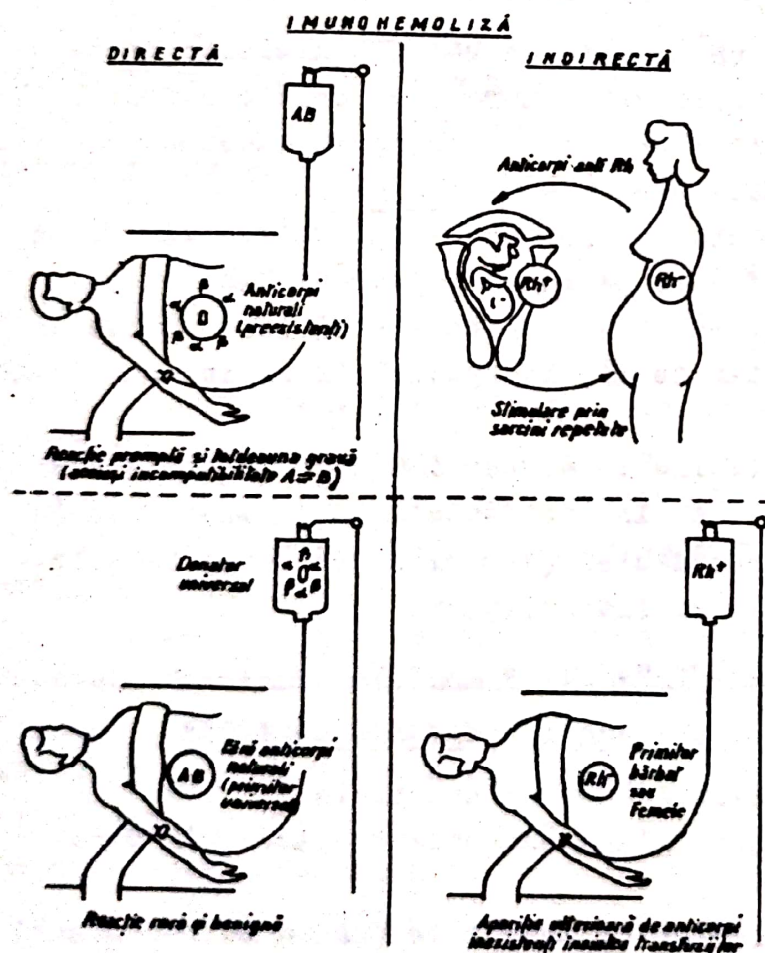


Fig. 8

Reprezentarea schematică a mecanismelor de producere a imunohe-molizei prin transfuzii și prin sarcină.

O, A, B, AB, Rh = anti-gene (aglutinogene)

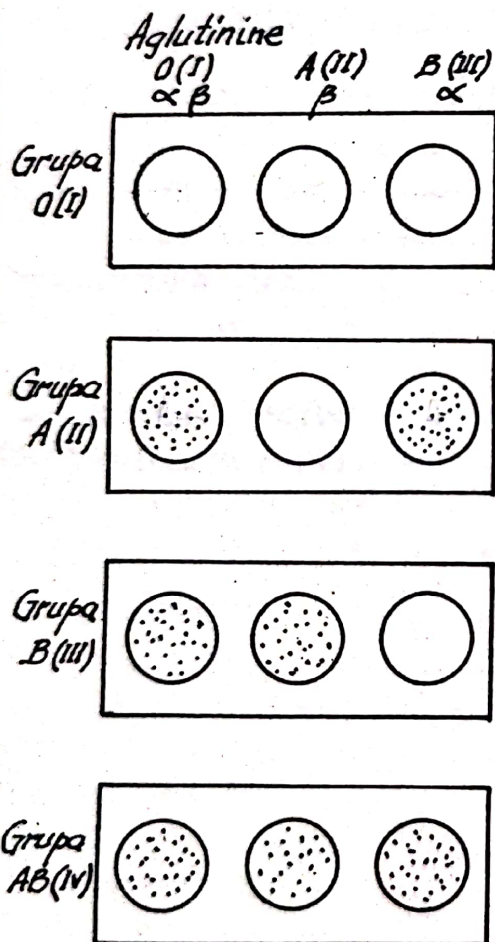
= anticorpi pre-existenți în sângele primitorului (aglutinine) (După Al. Vîlcu).

Determinarea aglutinogenelor

Proba Beth-Vincent

Metoda de lucru: pe o lamă se pune o picătură din ser hemotest O, A și B, în ordine de la stînga la dreapta. Peste cele trei picături se adaugă cîte o picătură cam de 10 ori mai mică de sînge capilar sau suspensie eritrocitară. Cu trei colțuri diferite ale unei lame curate se amestecă eritrocitele cu serul hemotest. Rezultatul se citește în primele 2-3 minute.

După felul aglutinării obținute în cele trei picături se determină grupul sanguin (fig. 9).



Grupa O (I)

= aglutinare absentă; aglutinogenele eritrocitare lipsesc.

Grupa A (II)

= aglutinare în prima și în a treia picătură (cu aglutinină a serului O (I) și B (III)).

Grupa B (III)

= aglutinare în prima și a doua picătură (cu aglutinine a serului O (I) și A (II)).

Grupa AB (IV)

= aglutinare în cele trei picături ceea ce dovedește prezența ambelor aglutinogene eritrocitare.

Fig. 9 Determinarea aglutininelor (proba Beth-Vincent).

Determinarea aglutininelor

Proba Simonin

Metoda de lucru : se pun pe lamă trei picături din serul de cercetat și se adaugă peste fiecare din ele câte o picătură, cam de aproximativ de 10 ori mai mică de suspensie de eritrocite O, A și B în plasma lor proprie.

După 2-3 minute se citește rezultatul (fig. 10)

Grupa O (I) $\alpha \beta$ = aglutinare în a 2-a și a 3-a picătură (cu aglutinogen A și B);

Grupa A (II) β = aglutinare în a 2-a picătură (cu aglutinogen B);

Grupa B (III) α = aglutinare în a 3-a picătură (cu aglutinogen A);

Grupa AB (IV) = lipsă de aglutinare în toate picăturile.

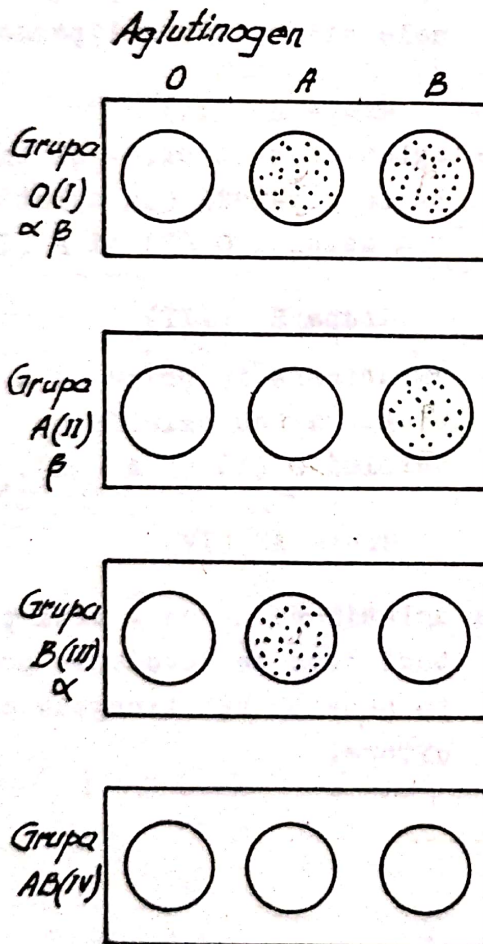


Fig. 10

Determinarea aglutininelor (Proba Simonin)

Cauzele de eroare se datoresc fie unei aglutinări nespecifice, fie lipsei de aglutinare în cazurile în care ar trebui să apară.

False reacții pozitive

a) determinarea la temperaturi scăzute (mese reci, temperatura sub 15°C);

b) serul test (Beth-Vincent) sau eritrocite test (Simonin) infectate;

c) prezența de globuline în exces (VSH crescut, boli infecțioase, femei perioada menstruală);

d) pseudoaglutinare sau aglutinare în fișicuri fenomenul dispare prin adăugare de ser fiziologic.

False reacții negative :

a) serul hemotest are titrul slab prin depășirea perioadei de valabilitate sau conservare necorespunzătoare;

b) apariția hemolizei din cauza serului test proaspăt care conține alexină și care maschează aglutinarea;

c) utilizarea unei suspensii prea concentrate de eritrocite;

d) citire înainte de 2 minute de la punere în contact a eritrocitelor sau serul respectiv;

e) serul bolnavului (proba Simonin) are titrul slab de aglutinine (așa cum e la bătrâni).

Determinarea factorului Rh

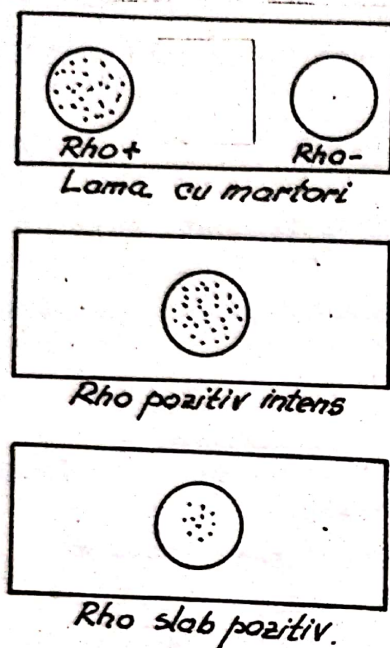
Tehnica determinării pe lamă: sângele este recoltat din pulpa degetului sau prin puncție venoasă. Cu o pipetă Pasteur se pune într-un tub de hemoliză o cantitate de 0,5-1 ml sânge. După coagulare se sparge chiagul cu vârful pipetei și se absoarbe o picătură de suspensie de eritrocite în ser propriu. Se procedează identic la recoltarea eritrocitelor cunoscute Rho^{+} și Rho^{-} .

Pe o lamă se pune o picătură mare de ser anti-Rho, care se amestecă cu o picătură din suspensia de eritrocite de cercetat.

Amestecul se face cu colțul unei lame curate. Pe a doua lamă se repetă aceeași operație cu eritrocitele cunoscute Rho^{+} și Rho^{-} . Lamele sînt așezate în cutia Petri pe o baghetă de sticlă în camera

umedă, pentru a evita uscarea picăturilor de sânge.

Se aşează la termostat la 37° şi se citeşte după 1-2 ore. Insuficienta incubare la 37° duce la erori. Timpul obligatoriu minim de incubare este de 1/2 oră.



Citirea rezultatelor :

1. Dacă sângele de cercetat este aglutinat, sângele este Rho pozitiv.
2. Lipsa de aglutinare cu eritrocitele de cercetat indică un sânge Rho negativ. Reacţia este considerată negativă numai după 2 ore la 37° .
3. La probele intens pozitive, aglutinarea prezintă grunji net vizibili; la cele slab pozitive prezintă un contur crenelat al butonului de hematii.
4. În picăturile de control, eritrocitele Rho-pozitive trebuie să fie aglutinate, iar cele Rho-negative rămân în suspensie.

Fig. 11 - Determinarea factorului Rh pe lamă

3. Hipersensibilizarea specifică imediată prin complexe imunosolubile.

Reacţia de tip Arthus activ

Tehnică: se injectează la 4-5 iepuri subcutanat la nivelul labei anterioare sau posterioare din 4 în 4 zile sau din 6 în 6 zile ser de cal câte 5 ml. E necesară sensibilizarea mai multor animale, căci o parte pot muri prin şoc anafilactic generalizat iar o parte (cca 30 %) sînt refractari şi nu dezvoltă fenomene de anafilaxie locală. Se urmăresc după fiecare injectare fenomenele locale.

Rezultate : se constată că rezorbţia primelor doze de ser se face cam în 4-5 ore fără nici o reacţie locală. Ulterior rezorbţiile se fac din ce în ce mai greu, apărînd la locul inoculării noduli care se necrozează şi sînt urmaţi de escare.

Interpretare : în urma primelor injecţii apar anticorpi specifici circulanţi a căror concentraţie în ser creşte treptat.

Reintroducerea Ag produce precipitarea complexelor Ag-Ac și depozitarea lor perivascular. Apare o încetinire a circulației capilare și leziuni endoteliale. În venule se formează mase de plachete, polinucleare, limfocite, macrofage și eozinofile atrase prin activarea complementului. Leziunile endoteliale și distrugerea plachetelor declanșează procesul de coagulare intravasculară, de asemenea apare fagocitarea excesivă a complexelor Ag-Ac, cu lezarea consecutivă a structurilor anatomice vecine pereților vasculari.

B. Unele modelări experimentale ale stărilor de hipersensibilizare imunologică de tip întârziat, celulare. Reacția de tip tuberculinic. Reacția de tip IV.

În această reacție anticorpii sînt reprezentați de limfocite specific sensibilizate (T). Întîlnirea antigenului (b.Koch, dinitroclorobenzen, hetero sau homogrefă, structuri self modificate, etc.) cu limfocitele capabile să-l recunoască, este urmată de proliferarea acestora (mitoze) și eliberarea de limfokine, ca și atragerea macrofagelor, producînd infiltratul cu celule mononucleate și apariția tulburărilor caracteristice procesului inflamator.

Homogrefa de piele la șobolani. Demonstrarea răspunsului de "second set"

Tehnica : 2 șobolani adulți, anesteziați cu eter, sînt fixați pe masa de contenție în decubit ventral.

În regiunea latero-dorsală dreaptă la ambele animale se epilează două zone de aceeași mărime și se dezinfectează cu alcool 60°.

Cu ajutorul unei lame se detașează de la fiecare animal lambouri de piele (la limita dintre derm și epiderm) de mărime egală, transferîndu-se de la un animal la celălalt. Se suturează cu fire de păr de cal se face pansament steril, care se schimbă la intervale diferite de timp, după nevoie.

Rezultate : după aproximativ 10 zile de la transplant grefonul se necrozează și este eliminat. Histopatologic se constată începînd din ziua a 3-a dezvoltarea unui infiltrat limfoplasmocitar. Deși există o tendință la revascularizarea grefei în final apare distrugerea epiteliiilor tegumentare (necroza grefei) prin trombozarea

vaselor sanguine.

Interpretare : diferența în structura antigenică dintre grefon și primitor duce la apariția procesului de respingere efectuat de limfocite.

Răspunsul de secund set

După 3 săptămâni se va efectua pe aceleași animale, după aceeași tehnică, o nouă grefă de piele.

Rezultate: grefa este eliminată rapid în aproximativ 6 zile. Histopatologic se constată o reacție celulară precoce (în 24 ore) la marginile grefonului și apariția precoce a necrozei.

Interpretare: prima grefă a sensibilizat primitorul. Același material grefat este recunoscut și respins rapid de limfocite specifice sensibilizate.

C. Stările de hipersensibilizare nespecifică

Fenomenul Schwartzman

Tehnica: sensibilizarea iepurelui se face prin introducerea intradermică la nivelul flancurilor, unde s-a depilat o suprafață de 4 x 4 cm, de 0,1-0,2 ml toxină obținută prin filtrarea prin filtrul Chamberland a unei culturi de 6 zile de bacili coli. După 24 de ore se administrează pe cale i.v. 5 ml din aceeași toxină. Se urmăresc fenomenele ce survin la locul unde s-a inoculat doza sensibilizantă.

Rezultate : la iepurele sensibilizat în prealabil, după injectarea i.v. a dozei de toxină de bacili, apare în regiunea depilată o hiperemie cu un ușor edem. Aceasta evoluează rapid, apare o reacție hemoragică sub formă de puncte separate ce se măresc și devin confluențe, acoperind toată aria de difuziune a filtratului injectat local. Fenomenul începe cam la 30 de minute de la administrarea injectiei declanșante și reacția devine intens hemoragică după 2-3 ore.

Examenul histologic al leziunii locale arată că procesul patologic își are sediul în venule și capilare care sînt dilatate și cuprind depozite de plachete.

Interpretare: Endotoxinele bacililor gram-negativi sînt

antigeni glucido-lipido-proteidici, în care componenta proteică este fracțiunea ce le conferă antigenitatea, fracțiunea polizaharidică este suportul specificității, iar cea lipidică este sensibilizantă. Se pare că fenomenul Schwartzman apare pe organisme sensibilizate anterior (prin liza bacteriilor intestinale și trecerea toxinelor în circulație), astfel că prima inoculare intradermică ar juca rolul unui rapel ce face ca titrul anticorpilor să crească rapid, iar cea de a doua injecție a endotoxinei crează condiții combinate pentru formarea unor cantități mari de complexe antigen-anticorp.

Se pare că leziunea biochimică constă din acțiunea substanțelor vase-active și a enzimelor lisosomale eliberate prin distrugerea polinuclearelor, celule ce manifestă o mare sensibilitate la prezența endotoxinelor bacteriilor gram negative. Eliberarea acestor substanțe sub influența fie a endotoxinelor, fie a complexelor antigen-anticorp este responsabilă de producerea tulburărilor vasculare și de coagulare și de necroza la locul de inoculare.

Fenomenul Sanarelli este rezultatul unei hipersensibilizări nespecifice cu caracter general.

Atât injecția preparantă cât și cea declanșantă se fac (la interval destul de scurt) pe cale i.v., substanțele utilizate în prima etapă cât și în cea de a doua nu au înrădire antigenică.

Probabil prin același mecanism (descrie fenomenul Schwartzman) de eliberare de substanțe vasoactive și enzime din polimorfonucleare se produce contractia arterelor periferice, vasodilatație splanhnică ceea ce are ca urmare scăderea tensiunii arteriale, leucepenie (scăderea polinuclearelor și monocitelor), trombocitopenie, apariția coagulării diseminate i.v., necroza corticalei renale bilaterale. Clinic animalul prezintă hipotermie și hipotensiune progresivă, convulsii și adesea moarte. La necropsie vasodilatație în cavitatea abdominală și stază renală în toate viscerele.

x

x

x

În clinica umană aceste manifestări de hipersensibilizare nespecifică pot fi incriminate în patogenia diverselor stări de șoc.

UNELE TESTE DE EXPLORARE IMUNOLOGICA

I. Teste nespecifice, orientative ce pun în evidență capacitatea reactivă a sistemului imunocompetent.

- Teste " in vitro " -

1. Explorarea efectorilor celulari

a. Explorarea fagocitelor circulante

Explorarea fagocitozei :

Determinarea procentului de celule fagocitare

Determinarea indexului fagocitar

Determinarea activității bactericide a leucocitelor

- Studiul diapedezei

- Studiul enzimelor leucocitare

- Testul NBT

b. Explorarea limfocitelor circulante (identificarea limfocitelor

Electroforeza limfocitelor

T și B):

Testul rozetei

Testul transformării blastice (TTB) în prezența fitohemaglutininei.

2. Explorarea efectorilor umorali

a. Determinarea complementului seric total și al fracțiunilor

b. Cercetarea puterii opsonizante a serului

c. Imunelectroforeza

- Teste " in vivo " -

1. Studiul organelor limfoide prin biopsie ganglionară, splenică

2. Studiul medulogramei

3. Intradermoreacție la fitohemaglutinină (PHA)

II. Teste pentru depistarea hipersensibilizării specifice:

- Teste " in vitro " -

1. Explorarea activării specifice a limfocitului B :

a. Determinarea anticorpilor circulanți specifici pentru antigene microbiene, virale, tisulare.

b. Identificarea complexelor Ag-Ac circulante sau în țesuturi lezate (recoltarea de fragmente de țesut prin puncția biopsie-renală, hepatică, membrane sinoviale, etc.).

- Imunofluorescență

Marcarea antigenului cu radioizotopii metalelor grele

Cromatografie

Ultracentrifugare

c. Explorarea activării specifice a limfocitului T :

Testul transformării blastice a limfocitelor în prezența antigenului.

Evidențierea secreției de limfokine :

Testul de inhibiție a migrării macrofagelor

Testul de citotoxicitate mediată celulară

Determinarea factorului de transfer.

- Teste " in vivo " -

1. Reacția Shick

2. Testul de hipersensibilitate cîștigată la dinitroclorobenzen

3. Teste pentru depistarea alergenului :

- cutireacții

- intradermareacții

METODICA SI INTERPRETAREA UNOR TESTE IMUNOLOGICE

- Explorări "in vitro" -

Explorarea fagocitozei :

Explorarea celulelor fagocitare furnizează relații asupra puterii totale de apărare fagocitară a singelui, reflectînd în mod indirect și participarea mononuclearelor macrofagice fixe, tisulare. Este devedit că există o dinamică de reînnoire a macrofagelor tisulare pe seama monocitelor circulante.

Determinarea procentului de fagocitoză: se va face numărătoarea leucocitelor și formula leucocitară (vezi cap. Fiziopatologia globulului alb). Se face suma procentului de leucocite fagocitante (PN și M).

Valoare normală medie : 75 %.

Determinarea indexului fagocitar "in vitro" înseamnă aprecierea puterii de înglobare a leucocitelor față de germeni sau particule inerte, ca de exemplu latex. Metoda explorează intervenția nespecifică a fagocitelor în răspunsul imun.

Sîngele venos total, recoltat pe anticoagulant, este pus în prezența unei concentrații mari de particule antigenice (stafilococ nepatogen, latex) și după o incubare de 30 minute la 37°, se va aprecia pe frotiu capacitatea de înglobare a leucocitelor.

La lucrarea practică se va determina puterea fagocitară a leucocitelor circulante la șobolani normali și la șobolani purtători de tumoră malignă Guérin, varianta solidă, după 15 zile de la transplant.

Tehnica : se recoltează sînge prin puncție cardiacă de la animalele martor și de la cele purtătoare de tumoră, într-o seringă heparinizată (adică spălată cu heparină). Din sîngele recoltat se face numărătoarea de leucocite și formula leucocitară; 1 ml de sînge este păstrat steril pentru efectuarea testului fagocitozei. În eprubete de hemoliză siliconizate se introduce cu o micropipetă (pipetă capilară) 0,05 ml suspensie de latex (Bacto-Latex 0,81 Difco USA) peste care se adaugă 1 ml din sîngele recoltat prin puncție cardiacă în condiții sterile. Conținutul se agită prin scuturare. Eprubetele astfel pregătite sînt incubate 60 minute la 37°. În timpul incubăției conținutul eprubetelor se agită prin scuturare la interval de 10 minute.

Imediat după incubare dintr-o picătură de mixtură sînge-latex se fac frotiuri ce se usucă la un curent de aer. Se colorează prin metoda May-Grünwald-Giemsa.

Examinarea se face la microscop cu obiectivul cu imersie, (ocular 17 x sau 19 x), citindu-se pe mijlocul lamei leucocitele care conțin particule de latex intracelular (nu ținem seama de particulele ce aderă de suprafața celulei).

Se evaluează puterea de înglobare a fagocitelor alcătuind la 100 celule un scor:

- | | |
|--|----------|
| - PNN și M care nu conțin particule înglobate | 0 puncte |
| - PN și M care conțin 1-10 particule înglobate | 1 punct |

- PN și M care conțin 11-30 particule înglobate 2 puncte
- PN și M care conțin peste 30 particule înglobate 3 puncte

Rezultate :

Numărul de leucocite/mm³: la animalul normal 9.000
la canceros 10.000

Procentul de celule fagocitare: normal 30 %
canceros 35 %

Putere fagocitară scor "

scor 3 :	28 %	la normal,	58 %	la animalul purtător de
scor 2 :	16 %	"	15 %	" " tumoră
scor 1 :	12 %	"	13 %	" " "
scor 0 :	41 %	"	14 %	" " "

Interpretare : tumora malignă Guérin determină în primele faze de evoluție o activare a sistemului imunologic, care în testul aplicat se reflectă prin creșterea procentului de fagocite ce au realizat scorul 3.

Determinarea enzimelor leucocitare se face oferind acestor enzime substraturi de acțiune, cunoscându-se afinitatea tinctorială a compusului chimic rezultat. Se va aprecia astfel NADH-oxidaza, glutatation-peroxidaza, mieloperoxidaza.

Testul NBT (nitroblautetrazolium) : oxidul galben de NBT este redus sub influența enzimelor leucocitare la forma sa insolubilă de particule de formazan. Acestea vor colora celulele în bleu-azur. Leucocitele normale se colorează în procent de 60-90 %. Reacția are loc sub influența NADH-oxidazei și a activității șuntului hexozomonofosfat. Valoarea practică a testului este însă în prezent controversată deoarece s-a constatat că și alți factori din ser, chiar și unele proteine ale serului pot pozitiva testul. Proba rămâne valabilă numai ca o posibilitate de depistare a incompetenței metabolice a leucocitelor în boala granulomatoasă cronică a copilului.

Studiul diapedezei: se efectuează prin aplicarea unei lamele de sticlă pe o mică eroziune cutanată, care constituie o cauză de declanșare a unei reacții inflamatorii. Leucocitele migra-te în zona iritată vor trece prin diapedeză pe suprafața lamelei putând fi evidențiate prin colorație obișnuită.

Testele prezentate mai sus, în diverse condiții patologice dau relații asupra gradului de activare a leucocitelor. Astfel creșterea valorilor lor poate fi întâlnită în toate bolile în care este implicat mecanismul de apărare imunologic : infecții bacteriene, primele faze ale neoplaziei , rejetul grefelor, sindroame auto-imune (tiroidita Hashimoto).

Scăderea valorilor obținute prin cercetarea activității leucocitelor apare în stările patologice ce afectează seria leucocitară primar (leucemia mieloidă, agranulocitoze, boala granulomatoasă) sau secundar (sindroame pluricarențiale, cetoza diabetică, etc.) .

Explorarea limfocitelor circulante (identificarea și determinarea procentuală a limfocitelor T și B, depistarea activării specifice a lor).

Electroforeza limfocitelor: permite separarea acestor celule după viteza de migrație într-un câmp electric, fiind electronegative ele migrează către polul pozitiv. Viteza de migrație a limfocitelor T, este mai mică în prezența antigenului sensibilizant. Limfocitele T sînt mai rapide decît cele B.

Testul rozetei - se realizează prin cuplarea la fața membranei limfocitare a cel puțin 2-3 hematii.

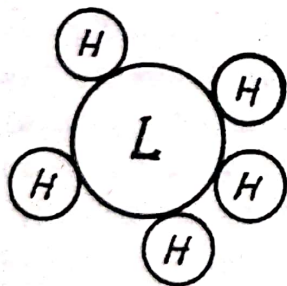


Fig. 12. Reprezentare schematică a rozetei E
L= limfocit T uman
H= hematie de oaie

Rozeta E: limfocitele T de om, incubate cu hematii de oaie, formează rozete spontane, deoarece pe suprafața celor două categorii de celule se găsesc molecule complementare. Procentul de rozete după diverși autori ar fi în medie $60 \pm 15\%$. Același procentaj de limfocite T se obține și prin electroforeză.

Tehnica este destul de laborioasă cuprinzînd următoarele etape : spălarea și pregătirea unei suspensii de hematii de oaie de cca $3,2 \times 10^5/\text{mmc}$. Izolarea limfocitelor din plasma a cca 20 ml sînge venos prin centrifugare în gradient de densitate (ficol sau polivinil pirolidon 10 % - Odiston). După izolare și spălare în mediu IC-65, limfocitele sînt aduse la

Testele prezentate mai sus, în diverse condiții patologice dau relații asupra gradului de activare a leucocitelor. Astfel creșterea valorilor lor poate fi întâlnită în toate bolile în care este implicat mecanismul de apărare imunologic : infecții bacteriene, primele faze ale neoplaziei , rejetul grefelor, sindroame auto-imune (tiroidita Hashimoto).

Scăderea valorilor obținute prin cercetarea activității leucocitelor apare în stările patologice ce afectează seria leucocitară primar (leucemia mieloidă, agranulocitoze, boala granulomatoasă) sau secundar (sindroame pluricarențiale, cetoza diabetică, etc.) .

Explorarea limfocitelor circulante (identificarea și determinarea procentuală a limfocitelor T și B, depistarea activării specifice a lor).

Electroforeza limfocitelor: permite separarea acestor celule după viteza de migrație într-un câmp electric, fiind electronegative ele migrează către polul pozitiv. Viteza de migrație a limfocitelor T, este mai mică în prezența antigenului sensibilizant. Limfocitele T sînt mai rapide decît cele B.

Testul rozetei - se realizează prin cuplarea la fața membranei limfocitare a cel puțin 2-3 hematii.

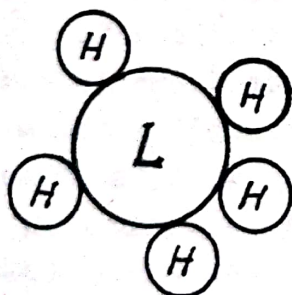


Fig. 12. Reprezentare schematică a rozetei E
L= limfocit T uman
H= hematie de oaie

Rozeta E: limfocitele T de om, incubate cu hematii de oaie, formează rozete spontane, deoarece pe suprafața celor două categorii de celule se găsesc molecule complementare. Procentul de rozete după diverși autori ar fi în medie $60 \pm 15\%$. Același procentaj de limfocite T se obține și prin electroforeză.

Tehnica este destul de laborioasă cuprinzînd următoarele etape : spălarea și pregătirea unei suspensii de hematii de oaie de cca $3,2 \times 10^5/\text{mmc}$. Izolarea limfocitelor din plasma a cca 20 ml sînge venos prin centrifugare în gradient de densitate (ficol sau polivinil pirrolidon 10 % - Odiston). După izolare și spălare în mediu IC-65, limfocitele sînt aduse la

o concentrație de 2×10^6 /ml, utilizată în toate tehnicile de rozetare. Amestecul a 0,5 ml suspensie de limfocite și 0,5 ml suspensie de hematii de oaie (E) și incubare 10-15' la baie de apă 37° .

Centrifugare 10' (la 2000 rotații/min. într-o centrifugă cu rotor basculant, preferabil cu răcire la 4°).

Incubare la frigider $+4^\circ$ peste noapte (cca 16 ore).

Se adaugă apoi formol 2%, câte 0,4 ml în fiecare tub și se resuspendă sedimentul de celule prin rotire energică în jurul axului longitudinal a eprubetei.

Citirea rezultatelor se face în camera Türk, sau simplu între lamă și lamelă (se poate anterior face o colorare a celulelor cu cristal violet 0,02 % - 0,3 ml în fiecare tub).

Se numără toate limfocitele de pe un câmp urmărindu-se determinarea procentului acelor care au legat pe membrană hematii. În general este bine de numărat 300-400 de celule pentru corectitudinea procentajului de rozete.

Timpul de incubare de cca 16 ore determină o rozetare aproape completă. Se pot face și incubări mai scurte (30'), dar se obține un procent mai mic de rozete.

Rozeta EAC : explorează limfocitele B deoarece numai aceste celule sînt purtătoare de receptori pentru complement.

Tehnica :

Se acoperă hematiile de oaie spălate cu o mică cantitate (neaglutinantă) de anticorpi antihematii de oaie (preparați prin imunizarea iepurelui) și cu complement seric obținut din ser de șoarece. Se obțin astfel hematii EAC (eritrocite, anticorpi, complement).

Se amestecă suspensia de eritrocite EAC cu suspensia de limfocite.

Se incubează în baie de apă la 37° supusă unui agitator magnetic timp de 30 minute.

Citirea și exprimarea rezultatelor se face ca și la rozeta E.

Valori normale între 11 și 40 %. Se va ține seama și de faptul că un procent foarte mic de limfocite T pot avea receptori pentru complement.

Testele de rozetare prezentate permit o apreciere cantitativă și funcțională a limfocitelor circulante, fără a furniza date în legătură cu Ag. sensibilizant. De exemplu în bolile autoimune cu mecanism

celular, procentul de rozete E este foarte crescut, de asemenea în rejetul grefelor și în agamaglobulinemia Bruton, etc.; scăderea acestui procent o găsim în boala de iradiație, leucemia limfoidă cronică, candidoze cutanee-mucoase, tumori timice, etc.

Testul transformării blastice a limfocitelor

- Testul de transformare blastică (TTL) în prezența fito-hemaglutininei (PHA) a fost introdus după descoperirea întâmplătoare făcută de Osgood și Rigas în 1955, a proprietăților PHA de a reține limfocitul mic. S-a demonstrat că atât PHA cât și concanavalina A se comportă ca agenți mitogeni nespecfici pentru limfocitul T. Adăugul de PHA la o cultură de limfocite umane face ca după 5 zile să se găsească în cultură limfocite mărite de volum, cu accentuarea bazofiliei citoplasmatice și dezvoltarea unei rețele ergastoplasmice evidente. Este interesant faptul că dacă stimularea încetează limfocitele revin la aspectul inițial. Procentul de celule ce se transformă blastice în prezența acestor mitogeni este de 6-8 %. Citirea se poate face pe frotiuri colorate panoptic sau prin metoda izotopice; pentru sinteza de ARN, în procesul de înținerire al celulei, se încorporează o cantitate mare de timidină din mediul de cultură. Marcarea cu tritiu radioactiv a timidinei dă relații asupra populației angajată în transformarea blastică.

- Testul de transformare blastică (TTL) în prezența antigenului sensibilizat. Limfocitul T sensibilizat conține în membrană receptori capabili de a recunoaște antigenul; după 15 min. de la contactul cu antigenul sensibilizant (celulă tumorală, bacil Koch omorît) apare o creștere a fosforilării nucleoproteinelor, activarea histonelor, creșterea sintezei proteice, creșterea AMPc.

După 4 ore în mediul de cultură pot fi determinați factori secretați de limfocitele sensibilizate (MIF, factori mitogeni, factori citotoxici). După 36 de ore începe sinteza ADN și eliberarea în mediul de cultură a unor enzime necesare mitozelor, apar primele diviziuni celulare; maximum de blasti se determină la 4 zile.

Limfoblastii din cultură se vacuolizează și se distrug, pe când cei din țesuturi redevin limfociți mici care păstrează în genom informația antigenică.

Practic, limfocitele bolnavului studiat se repartizează după separare în trei eprubete : martor negativ, adaosul de antigen sensibilizant, adaosul de PHA (mitogen nespecific). Proba se citește după 5 zile, rezultatul fiind semnificativ dacă în eprubeta a doua procentul de blasti depășește 5 %, iar în a treia 60 %. Aceasta demonstrează că din totalul limfocitelor T numai unele sînt sensibilizate de antigen.

Testul de transformare blastică a limfocitului B are același principiu. Limfocitul B se transformă nespecific în prezența endotoxinelor bacililor gram-negativi. Același proces de reîntinerire îl prezintă și în contact cu antigenul sensibilizant.

Determinarea secreției de limfokine: Lawrance în 1969 evidențiază în supernatantul culturilor de limfocite sensibilizate puse în prezența antigenului, 4 factori cu activitatea relativ precisă (MIF, factor de transfer, factor mitogen și factor limfocitotoxic).

Inhibiția migrării macrofagelor (test pentru MIF): sub acțiunea antigenului corespunzător a fost semnalată de Rich și Lewis în 1928 și adaptată la explorare de George și Vaughan în 1962. Prezența unui fenomen de inhibiție a migrării macrofagelor izolate în prezența antigenului, este expresia instalării imunității de mediație celulară. Leucocitele sîngelui periferic recoltate de la un individ sensibilizat (vaccinat BCG), sau purtător de grefă, introduse în tuburi capilare și tasate prin centrifugare sînt puse în flacoane de culturi de celule. La unele se adaugă mediul de cultură simplu, la altele mediul adăugat conține antigen sensibilizant. Culturile se incubează apoi la 37° timp de 24 ore și se măsoară polarimetric suprafața migrată în fiecare flacon. Se aplică formula stabilită de David în 1965:

$$\frac{\text{suprafața migrării în prezența antigenului} \times 100}{\text{suprafața migrării în absența antigenului}} = \text{IM} \%$$

Valoarea acestui indice este subunitară pentru cazurile în care există hipersensibilitate pentru antigenul dat. Testul are o denumire improprie deoarece nu studiază numai macrofagele,

dar s-a constatat că antigenul sensibilizant (viral, fungic, proteic, tisular) afectează în primul rând migrarea monocitelor și apoi a limfocitelor și polinuclearelor. Mecanismul inhibiției migrării leucocitelor constă în acțiunea asupra lor a limfokinei secretate de limfocitele specific sensibilizate fapt dovedit de David și colab. în 1964. Amestecarea unei populații de macrofage cu numai 2-5 % limfocite sensibilizate duce la pozitivarea testului aplicat la aceste macrofage inițial indiferente la acest antigen.

Imunofluorescența. Principiul metodei constă în evidențierea unei reacții antigen-anticorp în condițiile în care anticorpii au atașat pe molecula lor o substanță fluorescentă. Tehnica a fost introdusă de Coons în 1950 și a căpătat o largă aplicabilitate în imunologie și imunopatologie. Limfocitele B posedă pe suprafața lor receptori imunoglobulinici de diverse tipuri, similari cu anticorpii pe care îi secretă. Tratarea unei populații celulare cu seruri imune antiimunoglobulină umană marcată cu fluoresceină poate pune în evidență existența imunoglobulinelor pe membrana limfocitelor B.

Cu această ocazie vom sublinia importanța și modul de aplicare a acestei metode în imunopatologie. Prin imunofluorescență se pot detecta :

- anticorpii circulanți sau fixați pe diverse celule, sau celule înzestrate cu capacitate de sinteză a imunoglobulinelor. Serul care conține Ac necunoscuți este pus în prezența Ag specific. Se formează complexe Ag-Ac care se evidențiază adăugând ser antiimunoglobulină umană marcată cu fluoresceină.
- detectarea antigenului chiar dacă este înglobat în celule prin cuplarea sa cu anticorpii specifici din serul pacientului sau din alt ser sigur imun, marcați cu fluoresceină;
- detectarea complexelor Ag-Ac agregate, libere sau fixate în diverse structuri, prin tratarea cu anticorpi marcați antiimunoglobuline.

Explorări ale efectorilor umorali

Ac. serici pot fi studiați prin diverse metode :

1. Reacția de precipitare în mediul lichid sau mediu

Gelificat.

Se poate utiliza în reacția de precipitare, fie Ac cunoscuți urmînd să depistăm Ag specific, fie invers.

În mediu lichid, cînd Ag este solubil și multivalent dă un precipitat vizibil. Dacă Ag este mic (haptenă) și Ac sînt monovalenți, precipitatul nu se poate vizualiza, dar mediul de reacție își schimbă vîscozitatea, constanta de sedimentare, mobilitatea electrororetică.

Precipitarea în mediu gelificat, metodă denumită imunodifuzie în gel, permite evidențierea reacției Ag-Ac printr-o linie de precipitare prin întîlnirea partenerilor după difuziune în gel.

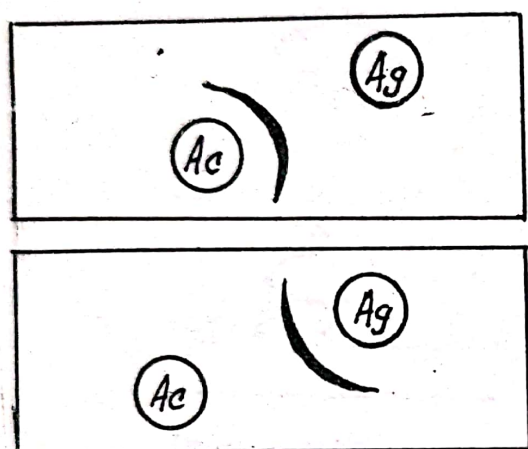


Fig. 13 - Imunodifuzia în gel. Reacția Ag-Ac produce un arc de precipitare a cărui curbura este îndreptată spre partenerul cu greutatea moleculară cea mai mare.

diferă electrororetic și imun. Serul imun, antiom, polivalent (preparat prin imunizarea iepurilor) este aplicat în două șanțuri paralele cu banda de migrare electrororetică a proteinelor din serul de studiat, într-o lamă acoperită cu geloză. Reacția dintre Ag și Ac serici din serul imun se evidențiază prin linii de precipitare la locul de întîlnire.

Absența unuia din componentii antigenici ai serului duce la dispariția liniei de precipitare iar abundența la îngroșarea acesteia. Această metodă a dus și la determinarea cantitativă a gama-globulinelor cu rol de Ac. Pentru aceasta se folosesc seruri monospecifice

Prin această metodă se poate studia populația complexă de Ag după numărul liniilor de precipitare în prezența serului polivalent. Forma liniilor de precipitare depinde de raportul dintre greutatea moleculară a Ag și Ac, com- - cavitatea lor orientîndu-se spre participantul cu greutatea moleculară cea mai mare. Poziția liniilor față de locul celor doi parteneri depinde de constanta de difuziune.

Imunoelectroforeza reprezintă combinația între electroforeza în gel a proteinelor serice și o reacție Ag-Ac prin difuziune în geloză. Prin această metodă au fost separați circa 30 componenți proteici ai serului uman care

standardizate. Serul standard internațional conține 100 u.i. IgG, 100 u.i. IgE și 100 u.i. IgM. Cantitatea de Ig din serul de cercetat este proporțională cu diametrul zonei de precipitare și se apreciază în baza unei curbe standard de etalonare.

Valori normale la adult ale imunoglobulinelor serice :

IgG = 12 - 14 g %

IgA = 2 - 4 g %

IgM = 1 g %

IgE = 0,003 g %

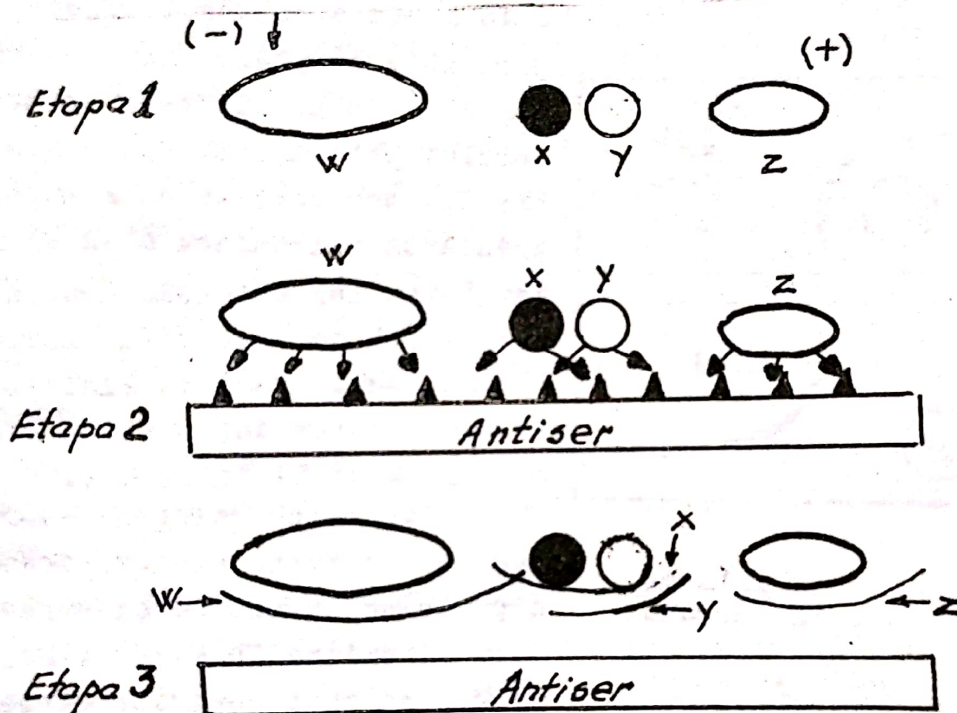


Fig. 14 - Procedura imuno-electroferezii

Etapa 1 : electrofereza proteinelor serului în gel de agar

Etapa 2 : adăugarea de antiser (anticorpi anti-globuline umane și apariția imunodifuziunii.

Etapa 3 : formarea liniilor de precipitare la locul de întâlnire al fracțiunilor globulinice cu anticorpi specifici. Fraecțiunile globulinice au diferite ritmuri de difuziune, astfel că liniile de precipitare se produc în arii diferite.

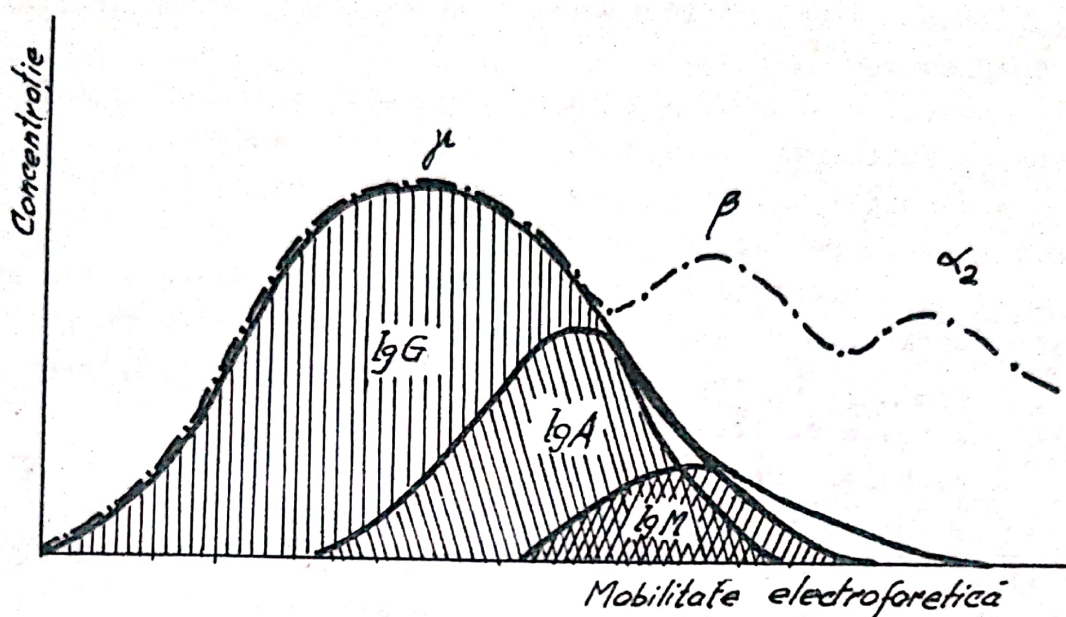


Fig. 15 - Diagrama interrelației imunoglobulinelor cu modul de migrare electroforetică standard

Imunoelectroforeza nu dă relații asupra specificității Ac, dar evidențiază hipergamaglobulinemia cu creșterea direritelor tipuri de Ig (creșterea IgG în unele forme de hepatită cronică, creșterea IgM în poliartrita reumatoidă, creșterea IgA și IgG în rectocolita ulcero-hemoragică, etc.). Această hipergamaglobulinemie și polimorfismul imunelectroforezei reflectă caracterul policlonal și hiperactivitatea limfocitelor B.

2. Reacții de aglutinare : sînt de rapt tot reacții de precipitare dar antigenul este corpuscular (bacterie, hematie, etc.) sau este legat în prealabil de elementele corpusculare. Extinderea acestei metode clasice în imunopatologie a dus la crearea variantei de depistare a reacției antigen-anticorp prin imunocitoaderență, metodă cu mare valoare în diagnosticul izoimunizărilor și al autoimunizărilor. Bazat pe proprietatea Ac de a se rixa pe membrana celulară (imunocitoaderență), testul Coombs și-a găsit o mare utilitate în diagnosticul de laborator.

Testul Coombs direct demonstrează existența unor anti-

corpi incompleți fixați pe membrana eritrocitară, dar nu le determină specificitatea. Pentru determinare se utilizează serul Coombs, care se prepară prin injectarea globulinei umane la iepure (obișnuit gama-globuline), serul obținut conținând anticorpi antiglobuline umane, compleți.

Adăusul de ser Coombs la o suspensie de globule roșii acoperite cu anticorpi va produce aglutinarea acestora.

Anticorpilor incompleți sau univalenți obișnuit nu pot aglutina eritrocitele pe care le învelesc. În condițiile testului Coombs direct, anticorpilor bivalenți antiglobulină umană leagă eritrocitele purtătoare de anticorpi incompleți (vezi fig. 16 I)

Testul Coombs indirect poate determina specificitatea anticorpilor sau poate depista un antigen, astfel :

- globulele roșii cu marker antigenic cunoscut sînt expuse la un ser cu anticorpi necunoscuți. Dacă anticorpilor se combină cu antigenii purtați de membrana globulinelor roșii, atunci adăugarea serului Coombs va duce la apariția aglutinării;

- serul conținând anticorpi specifici cunoscuți este pus în contact cu globulele roșii cu marker antigenic necunoscut. Combinarea

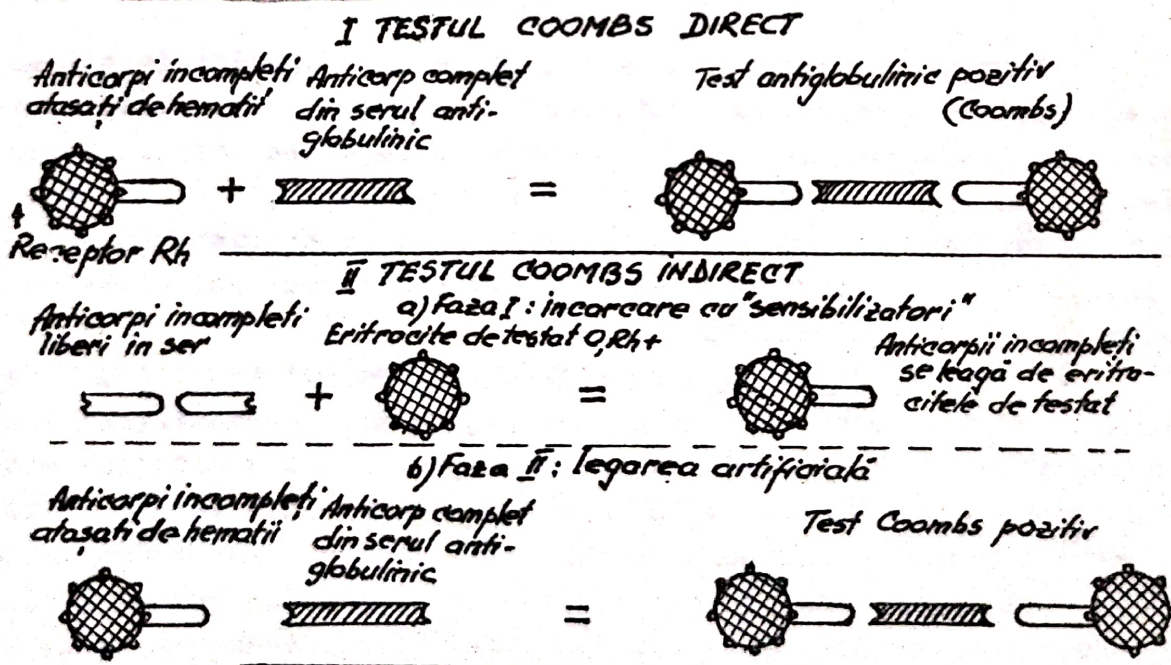


Fig. 16 - Reprezentare schematică a testului Coombs (testul antiglobulinic) direct și indirect.

anticorpilor cu antigenul necunoscut este evidențiat prin aditia de ser Coombs și apariția aglutinării (vezi fig. 16 II b.).

Testul Coombs este utilizat pentru diagnosticul izoimunizării față de antigenul D (factorul Rh), sau pentru depistarea unor anticorpi antieritrocitari, apăruti prin dereglarea primară sau secundară a sistemului celular al imunității.

3. Reacții de imunoliză. Principiul constă în faptul că reacția Ag-Ac în prezența complementului se poate însoți de liza celulei purtătoare a Ag.

4. Reacții de neutralizare. În unele situații activitatea biologică a unui Ag poate fi neutralizată de Ac. Clasic se descrie efectul de protecție al Ac neutralizați față de veninul de șarpe, virusuri, toxina difterică. Acest efect se poate manifesta și asupra unor enzime. Mecanismul neutralizării este necunoscut, la explorarea "in vivo" stă la baza reacției Schick aplicată în diagnosticul difteriei.

- Explorări "in vivo" -

Teste nespecifice pentru cercetarea capacității de hipersensibilizare mediată de celule

1. Intradermoreacția la fitohemaglutinină (PHA): injectarea intradermică a 2 μ g de PHA, provoacă după 3-4 zile apariția unei zone infiltrate. Faptul că infiltrația este provocată de celule T, fost dovedit prin biopsia zonei.

Corelația dintre această reacție și TTL la PHA "in vitro" este mai fidelă la copii decât la adulți.

2. Hipersensibilizarea cîştigată la DNB (dinitroclorobenzen): se realizează prin aplicări ale substanței pe tegument. Controlul sensibilizării se face după 2 luni, cînd reaplicarea DNB duce la apariția unei congestii și a unei erupții veziculose, sau numai a unei congestii și infiltrații.

Teste specifice, pentru depistarea alergenului - teste cutanate -

Introducerea în piele prin înțepătură, sacrificare sau intradermic a unui extract de antigen la care individul este sensibi-

lizat, produce după un timp eritem local, o papulă, sau ambele, uneori chiar leziuni de necroză. Rezultatul va fi interpretat cu prudență în contextul datelor de anamneză ținându-se seama și de posibilitatea reacțiilor fals pozitive sau fals negative. De asemenea testarea poate aduce pericolul sensibilizării la unul sau mai multe din antigenele utilizate.

1. Teste cutanate tardiv pozitive la alergeni microbieni:
Intradermoreacția la tuberculină.

Starea de alergie tuberculoasă se poate evidenția prin injectarea tuberculinei la un animal prealabil sensibilizat sau la omul bolnav. Reacția locală este dată de migrarea către locul de injectare a limfocitelor specific sensibilizate și a monocitelor. Reacția inflamatoare este provocată de factorul citolitic eliberat și de tulburările vasculare secundare infiltratului cu mononucleare.

Tehnică: cu ajutorul unei seringi speciale de tuberculină se introduce strict intradermic, pe rața anterioară a antebrațului, 0,1 ml din soluția de tuberculină 1/10.000. Reacția se poate face și prin utilizarea proteinei purificate extrasă din tuberculină (PPD).

Citirea reacției se face după 72 ore, timp în care dispare reacția nespecifică, rămânând numai reacția tuberculinică.

Rezultate: reacția pozitivă constă în eritem însoțit de infiltrație a dermului. Aprecierea intensității se face prin măsurarea cu un șubler a diametrului infiltrației (nu al eritemului). Sînd considerate reacții pozitive cînd diametrul infiltrației depășește 10 mm.

Interpretarea reacției se face în funcție de:

- vîrsta individului: o reacție pozitivă la copilul mic reprezintă alergia post-vaccinală BCG dacă diametrul nu depășește 10 mm și cu mare probabilitate o alergie de înreacție dacă este mai mare de 10 mm;

- o reacție pozitivă după una anterioară negativă (deci apariția virajului tuberculinic) permite diagnosticul unei înreacții tuberculoase recente;

- o reacție negativă poate fi datorată unor stări anergice cauzate de : rujeolă, tuse convulsivă, boala Hodgkin, unor boli de

piele, hiperpigmentării, iradierii, etc. ;

- intensificarea unei reacții moderate traduce existența unui focar tuberculos activ.

2. Teste cutanate imediat pozitive în alergie-atopie

Aceste teste au la bază interacțiunea antigenului cu anticorpii sensibilizanti IgE, legați de mastocitele cutanate și de bazofile ; reacția este urmată de eliberarea mediatorilor vazoactivi din granulele celulelor purtătoare de anticorpi, ceea ce provoacă inflamația.

Actualmente mai utilizate sînt tehnica prick-testului și a testului intradermic.

Prick-testul: se înțeapă superficial tegumentul prin picătura de alergen depusă; pe antebrațul opus se procedează la fel testîndu-se soluția martor. Se șterge apoi excesul de antigen.

Testul intradermic: injectarea strict intradermică cu o seringă de tuberculină a 0,01 - 0,02 ml alergen. Nu se masează locul după injectare.

Prin ambele tehnici pozitivarea reacției apare în 10-20'.

Unii autori propun următoarea corelație a rezultatelor celor 2 metode;

Prick - test	Test intradermic
-Eritem și papulă absente (sau sub 1 mm)	- Eritem și papulă absente(nu sînt mai mari decît soluția introdusă)
+ Eritem de maximum 3 mm	+ Eritem și papulă de maximum 5 mm
++ Papulă de 3 mm; eritem de maximum 5 mm	++ Eritem și papulă de 5 - 8 mm
+++ Papula de 3-5 mm;eritem	+++ Papulă de 8-12 mm; eritem
++++ Papulă de peste 5 mm	++++ Papulă de peste 12 mm
	+++++ Papulă peste 12 mm,cu pseudopode

Alergenii utilizați pot fi: pulberi de casă,păr de iepure, cereale, polen de graminee, bacterii, pește.

Testul Prausnitz-Kustner este o metodă de transfer pasiv al sensibilizării.

Ea se bazează pe constatarea că serul bolnavului alergic injectat intradermic la indivizi sănătoși crează o stare de sensibilitate cutanată locală iar reinjectarea în același loc a alergenului

dă un test cutanat pozitiv.

Tehnică. Pe rața anterioară a antebrațului, se injectează intradermic la un cm normal 1/10 ml ser provenit de la un pacient presupus alergic. Reacția martor se face cu 1/10 ml ser de la o persoană normală.

După 24 ore se reinjectează exact pe locul înțepăturilor anterioare, câte 1/10 ml din soluția de antigen specific.

Reacția pozitivă este demonstrată prin apariția după 10-15 minute a unei papule de 1-3 cm diametru înconjurată de o zonă eritematoasă. După 30-60 minute reacția dispare. La martor nu trebuie să apară nici o reacție.

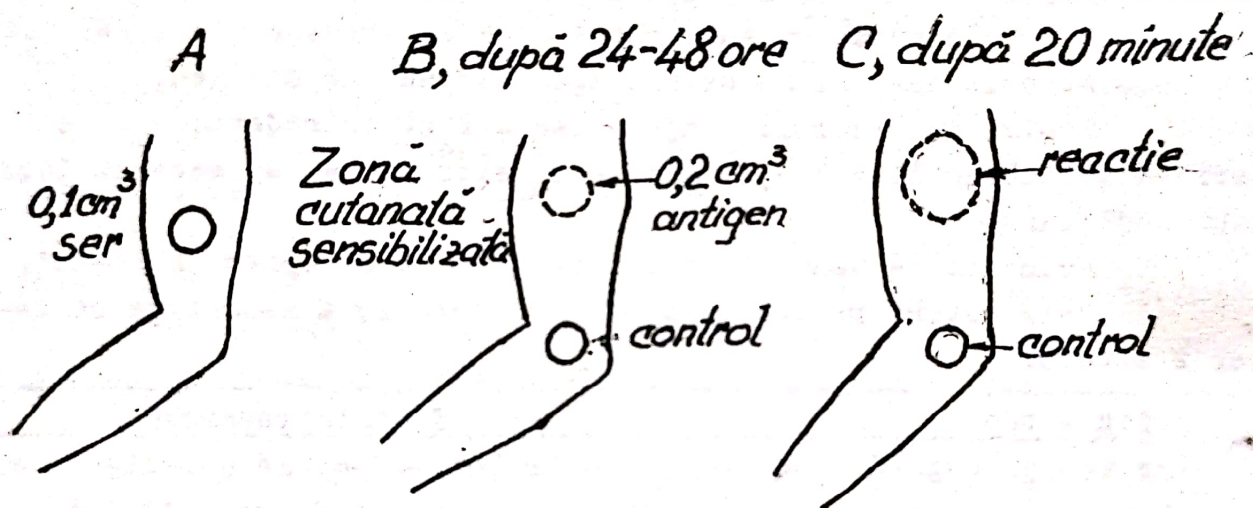


Fig.17 - Reprezentarea schematică a testului Prausnitz-Küstner.

- A - La o persoană sănătoasă, nealergică, se introduce intracutanat, $0,1\text{ cm}^3$ ser de la pacientul bănuit alergic.
- B - După 24-48 ore se introduce în zona cutanată sensibilizată și într-o altă zonă învecinată (de control) $0,2\text{ cm}^3$ antigen specific.
- C - După 20 minute se citește rezultatul.

În figură a fost prezentată o reacție pozitivă.

Capitolul V

FIZIOPATOLOGIA SINGELUI

Cantitatea totală de sînge în organism reprezintă aproximativ 6-8 % din greutatea corporală (5 litri).

Elementele celulare ale sîngelui normal sînt formate din eritrocite (hematii) la bărbat cea 5.000.000/mmc, la femeie 4.500.000/mmc; leucocite 5000-8000/mmc; trombocite 200.000-400.000/mmc.

FIZIOPATOLOGIA GLOBULULUI ALB

Scopul lucrării este de a prezenta unele modificări ale echilibrului leucocitar (experimentale și clinice), precum și testele de explorare ale acestuia.

A. Modele experimentale

Leucopenia toxică: unui iepure i se injectează timp de 8-le zile, câte 1 ml de benzen subcutanat. Se face numărătoarea leucocitelor și formula leucocitară atît la animalul injectat cît și la un martor.

Rezultate: leucocitele scad foarte mult (300-400/mmc). Pe frotiu se observă numai neutrofile și limfocite. NUL

Interpretare: efectul nociv principal al benzenului constă într-o acțiune toxică directă asupra mitozelor celulelor medulare primordiale ale seriilor eritrocitară, granulocitară și trombocitară. Atingerea toxică poate interesa toate cele 3 serii celulare, dar poate fi posibilă și atingerea unei singure serii. S-a pus în evidență scăderea concentrației de acid dezoxiribonucleic în măduva osoasă.

Leucocitoza experimentală de natură inflamatorie :

Se recoltează sînge de la un animal (cobai) pentru determinarea numărului de leucocite și pentru efectuarea formulei leucocitare. Se injectează apoi intramuscular, 5 ml de vaccin polimicrobian. Se vor face examene sanguine la 30, 60 și 120' după injectarea vaccinului.

Rezultate: la 30' de la injectarea vaccinului se va constata o ușoară leucopenie cu neutropenie. După 1 oră, dar mai ales după 2 ore, se va observa creșterea importantă a numărului leucocitelor, asociată cu o marcată neutrofilie.

Interpretare: leucocitoza reprezintă o reacție de apărare a organismului față de agenții microbieni, ce are ca urmare o redistribuire sanguină a leucocitelor în arborele vascular. Concomitent cu creșterea numărului de leucocite intervine și un aflux de noi leucocite produs prin stimularea țesuturilor hematopoietice; astfel se poate explica creșterea proporției de neutrofile nesegmentate.

B. Tehnici de investigare

Numărătoarea leucocitelor - se face după principii identice cu numărătoarea globulelor roșii.

Principiu. Sângele se diluează în pipetă Potain pentru globulele albe (bilă albă) cu soluție Türk, care lizează eritrocitele, lăsând intacte numai elementele nucleate.

Tehnica : Se aspiră sânge până la diviziunea 0,5 sau 1 a pipetei, iar lichidul de diluție până la diviziunea 11. Astfel se va realiza o diluție 1/20, respectiv 1/10.

Se numără toate elementele de pe 1 mmp (pătrat delimitat de linii triple cu latura de 1 mm), dar mai corect este să se determine numărul de leucocite de pe 4-5 pătrate (4-5 mmp); se face media aritmetică (M) a numerelor obținute. Se vor evita cu atenție artefactele care au un aspect amorf și resturile citoplasmatiche (rezultate din liza eritrocitelor). Leucocitele apar bine conturate și cu nucleu.

Calcularea numărului de leucocite pe 1 mmc;

Număr elemente/mmc = $M \times D \times I$

M = media aritmetică

D = diluția 1/10 sau 1/20

I = 1/10

Deci : $M \times 100$ (diluția 1/10)

$M \times 200$ (diluția 1/20)

Rezultate normale :

Adult 4.000 - 8.000/mmc

Sugar 8.000 - 12.000/mmc

Nou-născut 12.000 - 20.000/mmc

Soluția Türk { acid acetic 1-3%
albastru de metilen

Modificări fiziologice ale numărului de leucocite:

- Leucocitoze: după efort fizic, prânz bogat, emoții, unele medicamente, trim.III de sarcină, altitudine.
- Leucopenii: bătrâni, surmenaj fizic

Modificări patologice ale numărului de leucocite:

- Leucocitoze: infecții acute în care numărul de leucocite poate fi foarte mare, situație denumită reacție leucemoidă (cca 60.000/mm³) leucemii (100.000-300.000/mm³)
- Leucopenii: febră tifoidă, agranulocitoză, intoxicații etc.

Formula leucocitară

Formula leucocitară reprezintă raportul procentual al leucocitelor pe frotiul singelui periferic după numărarea a cel puțin 200 elemente.

Tehnica. Se pune o picătură de ulei de cedru pe lamă colorată MGG și se pune la punct microscopul folosind obiectivul cu imersie, diafragma deschis, condensatorul sus. Lama va fi deplasată în așa fel încât marginea frotiului să fie examinată în zigzag; se începe cu extremitatea (în sensul lungimii) frotiului, deplasarea făcându-se într-o singură direcție, pentru a nu citi de două ori aceeași regiune. Pe măsură ce se întâlnesc leucocitele, se notează pe un tabel în dreptul simbolului, notația făcându-se pe grupe de câte 10. Se numără în total 200 de elemente sau mai multe și se face media procentajului fiecărui tip de leucocit.

Variațiile reale ale componentelor formulei leucocitare se determină prin calcularea cifrei absolute la mm³.

Exemplu: La 6.000 leucocite/mm³ se găsesc în formula leucocitară 2 % eozinofile. Deci dacă la 100 leucocite sînt 2 eozinofile în 6.000 de leucocite vor fi 120 eozinofile.

$$\frac{6.000 \times 2}{100} = 120 \text{ eozinofile/mm}^3$$

Valori normale ale formulei leucocitare :

hufia Hagen

*1.
g. 1000*

*- hufet de Na
- claus de Na
- claus de Hg
- apă distilată*

potenț

Valoare în procente:			Valori absolute normale		
PN nesegmentate	1 -	4 %	PN nesegmentate	50 -	320/mm ³
PN segmentate	60 -	70 %	PN segmentate	2.500 -	4800/mm ³
Eozinofile	1	4 %	Eozinofile	150 -	200/mm ³
Bazofile	0	1 %	Bazofile	25	80/mm ³
Limfocite	25	35 %	Limfocite	1.250	2400/mm ³
Monocite	4	8 %	Monocite	300	640/mm ³

Modificări ale formulei leucocitare :

1. Variații fiziologice: apar în funcție de vîrstă, alimentație, oboseală.

2. Variații patologice ale formulei leucocitare (aspecte și circumstanțe de apariție).

Neutrofilia (creșterea numărului de polinucleare neutrofile la peste 6500/mm³). De obicei neutrofilia se asociază leucocitozei în:

- Infecții și inflamații. În aceste situații în afara creșterii numărului total al neutrofilelor, adesea apar în circulație și leucocite imature (nucleu cu 2-3 lobi, sau nesegmentat), prin creșterea leucopoiezei sau/ și a citodiabazei. În infecțiile grave neutrofilele pot prezenta granulații toxice și corpuseculi Döhle, vacuole intracitoplasmatic, ceea ce sugerează inhibiția procesului de maturare.

- Distrucții tisulare: naștere, traumatisme, procesele de tromboză (infarctul miocardic), carcinomatoza, intervenții chirurgicale, etc.

- Stări metabolice toxice: uremia, acidoza diabetică, atacul de gută, etc.

- Droguri și chimicale: corticoizi, digitală, epinefrină, intoxicații cu săruri de metale grele.

Neutropenia (scăderea numărului granulocitelor neutrofile sub 2500/mm³):

- Unele infecții bacteriene: febra tifoidă, bruceloza
- Forme grave de septicemie, tuberculoză, etc.
- Hipersplenism
- Socul anafilactic

- corpuseculi Döhle (Anacito) - scanat

- Cazeosia
- Agranulocitoza
- Tratamente cu medicamente antimitotice, anticonvulsivante, sulfamidă, amidopirin, antitirodine.

Eozinofilia: (creșterea numărului de eozinofile peste 250/mm³):

- Boli parazitare: ascaridioza, oxiuroza, trichinoza
- Atacuri acute în boli alergice: astm, urticarie, etc.
- Boli ale pielii: psoriazis, pemfigus
- Boli cu mecanism autoimun: periarterita nodoasă
- Boli maligne: unele cancere în stadiul metastazant, boală Hodgkin, leucemia cu eozinofile.

- Boala de iradiție
- Eozinofilia familială

Eozinopenia (scăderea numărului de eozinofile sub 120/mm³); este o situație mai rară:

- Stress traumatic, psihic
- Tratament cu ACTH, vit.C

Limfocitoza : (creșterea numărului de limfocite peste 3000/mm³):

- Leucocitoza cu limfocitoză poate fi întâlnită în leucemii limfatice, macroglobulinemia Waldenström, limfocitoza infecțioasă benignă (Carl Smith), mononucleoza infecțioasă, tusea convulsivă în perioada catarală.

- Limfocitoze ce însoțesc un număr normal sau scăzut de leucocite pot fi întâlnite în : boli virale (gripa), convalescența unor boli infecțioase, hipertiroidia, rahitismul, distrofia.

Limfopenia : (scăderea numărului de limfocite sub 1250/mm³); poate fi falsă prin creșterea numărului de granulocite, dar există și limfopenii reale în :

- boala de iradiție, tratament cu citostatice;
- boli maligne: boala Hodgkin, sarcoidoza Besnier Bock Schaumann, reticulosarcomul (prin invazia organelor limfoide de către țesutul neoplazic).

Bazofilia : cauza cea mai frecventă de bazofilie este leucemia mieloidă cronică, dar o putem găsi și în alte sindroame mieloproliferative, ca și în stări nemaligne ca: variola, varicela,

anemia feriprivă, etc.

Monocitoza: (creșterea numărului de monocite peste 500/mm³):

- Leucocitoze cu monocitoză: mononucleoza infecțioasă, endocardita subacută, leucemia cu monocite.

- Monocitoze ce însoțesc un număr normal sau scăzut de leucocite: convalescența după boli infecțioase (rujeola, hepatita, tuberculoza, etc.), reumatismul.

Prezența de celule rare în formula leucocitară

- 1- leucoblaști - în stări leucemice
- 2- celule canceroase - cancer în curs de diseminare
- 3- celule Sternberg - boala Hodgkin.

Determinarea formulei Arneth-Schilling

Arneth a propus clasificarea granulocitelor după numărul de segmente nucleare ținând seama că cu cât un granulocit este mai matur, cu atât numărul de segmente nucleare este mai mare și invers. Neutrofilele pot fi prezente în mod normal ca avînd :

- nucleu cu 2 lobi (35,3 %)
- nucleu cu 3 lobi (41 %)
- nucleu cu 4 lobi (16,6 %)
- nucleu cu 5 lobi (2 %)

Schilling propune calcularea indicelui de deviere nucleară. El distinge în formula leucocitară 4 clase de granulocite :

- Mielocitul
- Metamielocitul
- Granulocitul nesegmentat
- Granulocitul segmentat, indiferent de numărul de lobi.

Indicele nuclear este suma elementelor din primele trei clase, raportată la elementele din a patra clasă :

Numărul de elemente clasele 1+2+3

Numărul de elemente clasa 4

În mod normal indicele nuclear este de 4/64 sau 1/16.

În condiții patologice :

- Devierea la stînga a formulei Arneth, cu creșterea indicelui nuclear apare în infecții, leucoze, prin trecerea în sîngele

periferic a neutrofilelor cu 2-3 lobi, sau nesegmentate.

- Devierea la dreapta a formulei Arneth, cu scăderea indicelui nuclear este o situație mai rară; anemia Biermer.

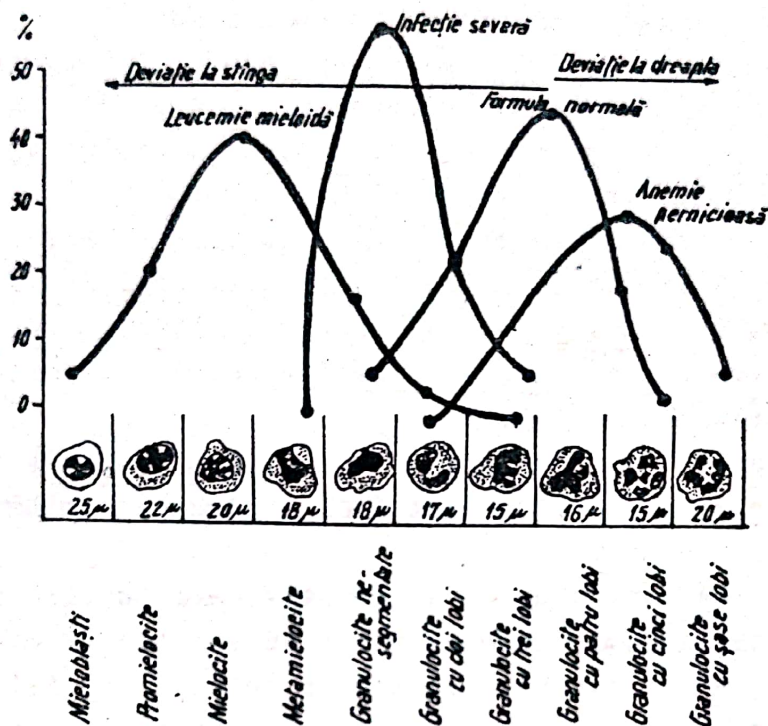


Fig. 18 - Curba Arneth în condiții normale și patologice.

Leucococoncentratul

În leucopenii accentuate pentru examinarea elementelor nucleate este necesară obținerea de frotiuri îmbogățite.

Tehnica: sîngele recoltat prin puncție venoasă, făcut incoagulabil este centrifugat 30 minute la 2-3000 rotații/minut. La limita de separare a hematiilor de plasmă apare un depozit de leucocite sub forma unui strat albicios. După decantarea plasmăi, se recoltează cu atenție stratul de leucocite, se depune pe o lamă și se fac frotiuri după metoda standard.

Examine citochimice și enzimatice leucocitare

1. Cercetarea fosfatazelor alcaline leucocitare (FAL): enzima este prezentă în 10-50 % din granulocitele neutrofile adulte, normale.

Existența FAL se evidențiază cu ajutorul unor reactivi care conțin glicerofosfat de sodiu, săruri de Mg, Ca, Co, sulfură de amoniu. Se obține un precipitat granular, brun la nivelul granulațiilor netrofile. Limfocitele, monocitele, eozinofilele, plasmocitele, celulele tinere (blastice) nu conțin FAL.

Activitatea fosfatazică se apreciază în funcție de numărul și mărimea granulelor. Se cercetează 300-400 de granulocite neutrofile segmentate făcându-se procentajul mediu al celulelor cu reacție intens pozitivă, slab pozitivă și absentă.

Determinarea acestei enzime este foarte utilă diagnosticului: pozitiv și diferențial al sindroamelor mieloproliferative :

- reacție intens pozitivă găsim în stările leucemoide (infecții, tratamente cu săruri de mercur, aur), policitemia vera, leucemia limfoblastică acută;
- reacție negativă găsim în leucemia mieloidă cronică.

2. Cercetarea peroxidazelor (POX): enzimele sînt prezente în celulele seriei mieloide.

Tratarea frotiului cu un reactiv care conține benzidină și apă oxigenată și apoi supracolorarea cu soluție Giemsa duce la apariția unor granule albastre verzui în celulele seriei granulocitare (peroxidazele eliberează oxigenul din apa oxigenată, producînd astfel oxidarea benzidinei).

Cercetarea peroxidazelor servește la diferențierea leucocitelor acute pentru stabilirea tipului de celulă blastică proliferată;

- celulele mieloide sînt peroxidazopozitive;
- celule limfoide, megacariocitare, plasmocitare sînt peroxidazonegative.

3. Determinarea prezenței hidrocarbonatelor : colorația PAS

În prezența acidului periodic și a reactivului Schiff glicogenul și alți compuși organici care conțin hidrați de carbon se colorează în roșu aprins, difuz sau granular.

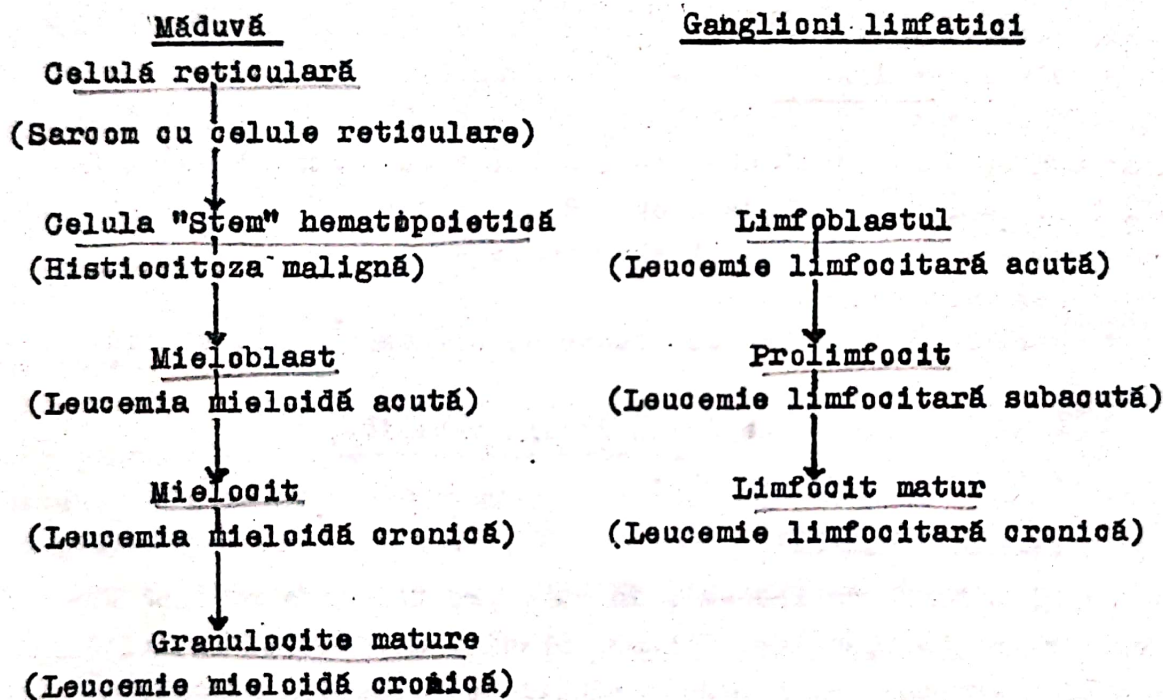
Limfocitele normale conțin puțin glicogen, în limfocitoze concentrația glicogenului crește.

Unele teste de diagnostic de laborator în leucemii

Leucemiile (leucozele) sînt boli neoplazice ale organelor hematopoietice în care sînt perturbate funcțiile de bază ale acestora;

- proliferarea mitotică controlată prin mecanisme de autoreglare;
- diferențierea și maturarea celulelor tinere spre cele adulte într-un anumit număr sau ritm pentru fiecare stadiu de maturare;
- citodiabaza, adică trecerea în circulație a celulelor mature.

Rezultă deci că în leucemie poate apare o înmulțire excesivă pe linia mieloidă sau limfoidă, proliferare ce poate interesa numai pool-ul de celule tinere, cap de serie (blaști), sau pool-ul anumitor vârste diferențiate pe linia mieloidă, limfoidă, eritrocitară sau megacariocitară:



Acest proces proliferativ din organul hematoformator (măduvă, sau ganglioni limfatici) este însoțit de alterarea în grade variabile a citodiabazei. Aproape de regulă sîngele circulant este invadat de celulele neoplazice, realizîndu-se așa numitele "forme leucemice". Mai rar citodiabaza este deprimată, elementele proliferante nu apar în circulație, boala ia aspectul de "leucoză aleucemică".

Procesul proliferativ începe în organul leucopeetic apoi

leucoză / leucemie
aleucemie

se extinde și în alte țesuturi cu structură reticulo-histiocitară cu potențial hematopoietic embrionar sau postembrionar. Exemplu: în leucemia limfatică cronică debutul are loc în ganglionii limfatici, extinzându-se apoi în măduva osoasă, splină și alte țesuturi (adenopatie, spleno și hepatomegalie, etc.).

Diagnostic de laborator orientativ :

1. - Examenul sîngelui periferic cantitativ și calitativ;
2. - Examenul măduvei osoase prin puncție medulară;
3. - Puncție splenică, ganglionară, hepatică;
4. - Examine citochimice pentru precizarea tipului de celule proliferante.

Leucemia poate debuta atipic, printr-o complicație sau printr-un sindrom predominant; de exemplu anemie hemolitică (cu mecanism autoimun) meningită sau alte tulburări neurologice (prin infiltrate leucemice în sistemul nervos central), etc. Pe de altă parte există și boli simulante ale leucemiei ca mononucleoza infecțioasă, limfocitoza infecțioasă etc. Rezultă deci că explorarea este mult mai complexă cuprinzînd și alte teste ca:

- examene citogenetice
- 5. - examene imunologice (teste de autoimunitate, studiul gamaglobulinelor;
- 6. - examene ale lichidului cefalo-rahidian;
- 7. - examene renale, etc..

Leucemiile acute

Sînt forme de leucemie în care proliferarea malignă interesează celulele blastice, tinere, blocînd maturația. Datorită caracterului extensiv al hiperdiviziunii hematopoiezei celorlalte serii sanguine este împiedecată. Boala apare la vîrste tinere și este rapid fatală. După linia celulară interesată se poate realiza:

- leucemie acută mieloblastică
- leucemie acută limfoblastică
- leucemie acută eritroblastică

Elemente de explorare:

1. Numărătorea leucocitelor din sîngele periferic:
 - peste 80.000/mm³ - forme leucemice

- 10.000-15.000/mm³ - forme subleucemice
- Mai puțin de 10.000/mm³ - forme aleucemice

2. Examenul frotiului de sânge periferic colorat May-Grünwald-Giemsa :

- Forma mieloblastică: pe frotiu se evidențiază celule imature asemănătoare mieloblastului. Aceste celule pot prezenta anomalii ce constau în nucleii neregulați, lobulați, prezența de granulații azurofile Auer. Uneori celulele neoplazice au aspectul de promielocite.

- Forma limfoblastică: limfoblastii neoplazici nu au aberațiile multiple descrise la celulele mieloblastice.

- Forma eritroblastică se caracterizează prin prezența de eritroblaști bazofili atipici.

- Mai există și alte forme de leucemie cu proliferarea celulelor tinere cap de serie.

Caracteristic la examenul frotiului de sânge în leucemiile acute este evidențierea "hiatusului leucemic", adică formula leucocitară cuprinde 70-80 % celulele tinere descrise mai sus și 30-20 % forme adulte normale.

În formele aleucemice se va face examinarea frotiurilor din leucoconcentrat.

3. Examenul frotiului de măduvă: măduva se recoltează prin puncție sternală sau tibială la copii. În leucemiile acute concentrația celulară este crescută, aspectul frotiului este monoton prezentând celule tinere. Rarele cuiburi hematoformatoare normale mai produc celule mature. Apare deci același aspect de hiatus leucemic, care se reflectă și în formula leucocitară din sângele circulant.

4. Examinele citochimice sînt de mare utilitate, deoarece diferențierea tipului blastice proliferant este necesară pentru stabilirea atitudinii terapeutice și a prognosticului:

	Leucemie mieloidă acută	Leucemie limfoidă acută	Leucemie monocitoidă acută
FAL	+ sau -	(++)	+
Peroxidaze	(++)	-	+
PAS (glicogen)	+	(+++)	+

5. Alte explorări hematologice semnificative :

- numărătoarea hematiilor - anemie
- numărătoarea trombocitelor - trombocitopenie
- explorarea coagulării și fibrinolizei - sindroame hemo-

ragice.

6. Biopsia ganglionară, splenică, hepatică se practică mai ales în situațiile în care puncția sternală este albă.

Leucemiile cronice

Proliferarea este lentă și progresivă interesând celule capabile de maturare, deci vor predomina stadiile adulte ale celulelor.

Proliferarea cronică a seriei mieloidă poate interesa:

X - Granulocitele: După seria granulocitară proliferantă leucoza mieloidă cronică poate fi : cu neutrofilie

cu eozinofilie

cu bazofilie

X - Eritrocitele. Proliferarea poate fi pură realizându-se eritemia, sau mixtă interesând și alte serii; de exemplu : eritroleucemia sau eritromegacariocitemia, etc.

X - Monocitele : leucemie sau leucoză mielomonocitară cronică.

X Proliferarea cronică a seriei limfocitare : leucoza limfatică cronică.

Evoluția leucemiilor cronice fiind mai lentă, extinderea procesului proliferativ și în alte teritorii extramedulare (organe limfatice, interstiții viscerele) ca și invazia sîngelui periferic este mai frecventă și mai marcată decît în formele de leucemie acută.

Elemente de explorare:

1. Numărătoarea leucocitelor din sîngele periferic poate evidenția creșterea numărului acestora depistîndu-se forme leucemice și subleucemice.

2. Examenul frotiului din sîngele periferic colorat panoptic evidențiază o hiper celularitate cu prezența diverselor stadii de maturare ale celulelor. Granulociti adulți, maturi sînt rari.

După aspectul formulei leucocitare leucozele cronice pot fi:

- mieloleucoză cronică cu bazofilie

- mieloleucoză cronică cu neutrofilie
- mieloleucoză cronică cu eozinofilie
- mieloleucoză cronică cu monocite - sau leucemie mielomonocitară;

- eritroblastoză cronică (proliferarea de eritroblaști policromatofili, axifili);

- leucoză limfatică cronică.

3. Examenul frotiului de măduvă : evidențiază hiperplazia granulocitară (sau a altor serii celulare) în diverse stadii de maturare. Granulocitele adulte au puține granulații sau sînt agranulate. În leucemia limfatică cronică, metaplasia poate depăși 70-80 %.

4. Examine citochimice : cercetarea fosfatazei alcaline leucocitare va contribui la diferențierea leucemiilor de reacțiile leucemoide. În leucemia cronică fosfataza alcalină este absentă sau scade mult, iar în reacția leucemoidă este intens pozitivă.

În leucemia limfatică cronică reacția PAS este intens pozitivă.

5. Splenograma, adenograma evidențiază hiperplazia cu predominanța celulelor seriei interesate.

6. Alte explorări sanguine :

- număratoarea eritrocitelor evidențiază la început poliglobulie, apoi anemie normo sau hipocromă;
- număratoarea plachetelor poate evidenția trombocitemie;
- în leucoza limfocitară cronică se cercetează calitățile funcționale ale leucocitelor prin teste de imunologie, etc.

—oooOooo—

FIZIOPATOLOGIA GLOBULULUI ROSU

Scopul lucrării: lucrarea urmărește a prezenta unele modificări ale echilibrului eritrocitar (modificări experimentale) precum și testele de explerare ale acestuia.

Lucrarea practică se va efectua pe animale normale și pe animale la care s-au realizat diverse modele experimentale, ; se fac de asemenea determinări și pe sânge prelevat de la bolnavi internați în clinică.

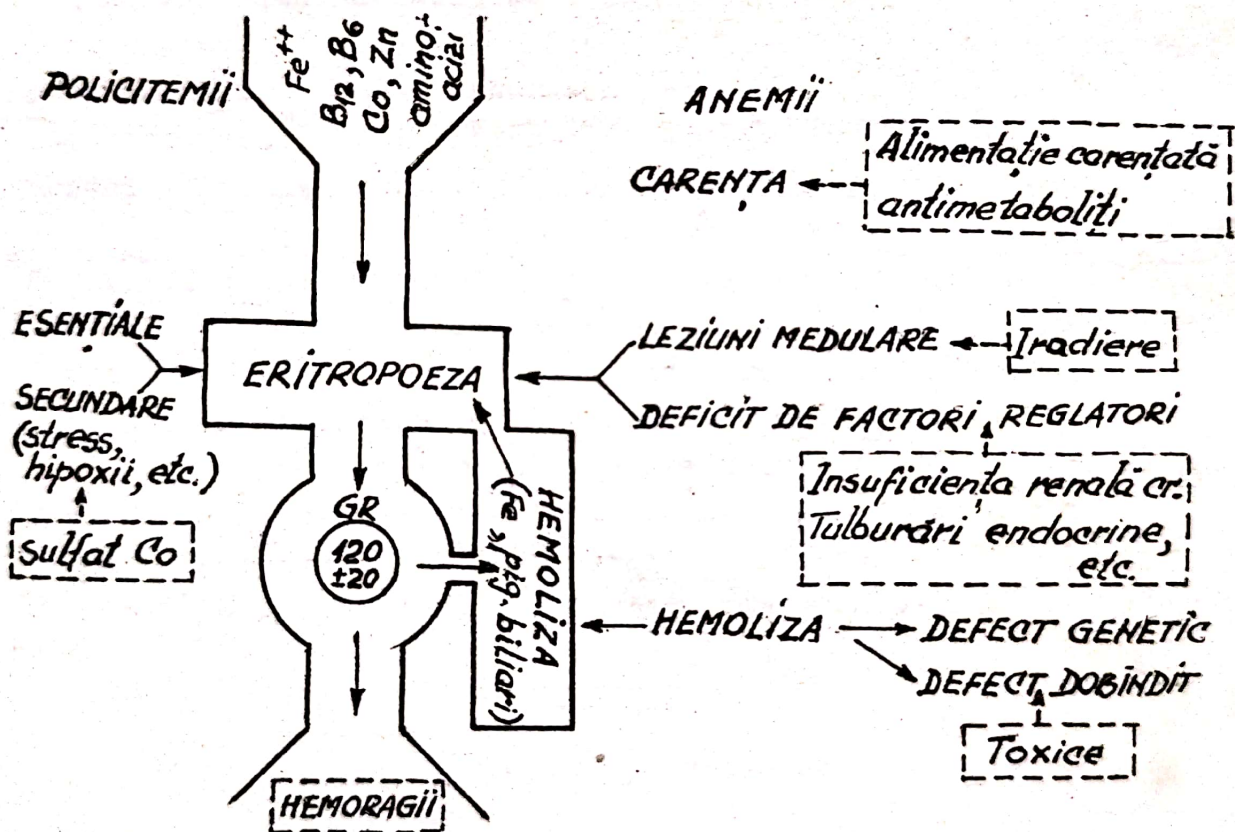


Fig. 19 Modelarea experimentală a tulburărilor eritrocitare [] →

A. Modele experimentale

Anemie hemolitică toxică la iepure

Tehnica : se ia sînge de la iepure din vena marginală a urechii pentru efectuarea probelor uzuale. Se introduce apoi subcutan 0,2 ml/kg corp din soluție de fenilhidrazină 10 %.

După 24 ore se vor face aceleași determinări.

Rezultate : la examenele efectuate se constată o scădere a numărului hematiilor (60-65 %), scăderea hemoglobinei iar valcarea globulară este normocromă. La examenul frotiului se remarcă că hematiile capătă un contur festonat.

Interpretare : Fenilhidrazina are o acțiune directă, distructivă asupra globulelor roșii. Prin introducerea acestui toxic s-a produs o hemoliză exagerată intravasculară a globulelor roșii.

Poliglobulii experimentale : prin hipoxie, prin expunere la altitudine simulată, prin stimularea medicamentoasă a hematopoezei, etc.

Policitemia experimentală la iepure

Tehnica : se recoltează sînge de la iepure pentru numărare hematiile, trombocitele, reticulocitele și efectuarea timpului de coagulare. După aceasta se injectează zilnic subcutan cîte 25 mg sulfat sau azotat de cobalt timp de 10-15 zile. La sfîrșitul intervalului se vor determina aceiași indici.

Rezultate: iepurele prezintă o colorație cianotică a pielei foarte evidentă mai ales la nivelul urechilor. La examenul hematologic se constată o creștere a numărului hematiilor, reticulocitelor și trombocitelor. Timpul de coagulare este crescut.

Interpretare : administrarea sărurilor de cobalt determină intensificarea procesului de eritropoeză.

B. TEHNICI DE INVESTIGARE

Pentru precizarea etiopatogeniei unui dezechilibru eritrocitar datele obținute prin testele de explorare vor fi interpretate în contextul clinico-biologic :

Schemă de explorare a unui dezechilibru eritrocitar

1. Teste de orientare (triaj):

1. - determinarea hematocritului
2. - numărătearea eritrocitelor
3. - dozarea hemoglobinei
4. - examenul frotiului de sânge periferic
5. - determinarea constantelor eritrocitare (indici eritrocitari)

2. Teste analitice (utilizate în diagnosticul diferențial de laborator) :

1. - determinarea numărului de reticulocite
2. - determinarea rezistenței osmotice
3. - dozarea în sânge și în alte produse biologice a elementelor implicate în anabolismul hemoglobinei sau rezultate din catabolizarea ei :
 - fierul seric
 - pigmenții biliari în sânge, urină
 - proteinemia
 - vitamina B₁₂, vitamina C, etc.
4. - determinarea anticorpilor antieritrocitari, (testul Coombs direct sau indirect, etc.)
5. - studiul hemoglobinelor patologice (electroforeza, spectroscopie, etc.);
6. - examenul frotiului de măduvă.

3. Explorarea altor sisteme funcționale a căror tulburări pot afecta echilibrul eritrocitar :

1. - explorarea gastrică (aciditate, testul Schilling, biopsie de mucoasă)
2. - explorarea intestinului (digestia, absorbția, hemoragii oculte, etc)
3. - explorare endocrină, genitală, etc.

Determinarea volumului procentual eritrocitar (hematocritul)

Raportul dintre elementele figurate și plasmă se poate determina fie cu macrometoda WINTROBE, fie cu micrometode.

Macrometoda WINTROBE:

Tehnica de lucru : hematocritul este format din 2-4 tuburi gradate de 100 mm lungime și 2,5-3 mm diametru. Cu o pipetă Pasteur montată pe o tetină, se introduce sînge recoltat prin punctie venoasă pe anticoagulant (heparina), în tuburile de hematocrit. Se centrifughează la 3.000 ture/minut timp de 30', cu tuburile în poziție orizontală. După centrifugare citirea se face direct pe tuburi.

Valorile normale :

- bărbați	47 ± 2 %
- femei	42 ± 2 %

Interpretarea hematocritului în diverse condiții patologice:

- valori normale: - masa sanguină totală scăzută
(faza I a hemoragiei);
- masa sanguină totală crescută (transfuzii de sînge integral, hipertensiune arterială, etc.);
- valori scăzute (volum eritrocitar mai mic decît 45 %, respectiv 40 %), anemii, transfuzii de plasmă sau substituenți sanguini, boli însoțite de hemodiluție;
- valori crescute (volum eritrocitar mai mare decît 50 %, respectiv 45 %): deshidratați, poliglobulii.

Numărătoarea eritrocitelor

Aprecierea numărului de eritrocite pe mmc sînge se poate face la celoscop sau în hemocitometru.

Tehnica. Se aspiră sînge pînă la diviziunea 0,5 a pipetei Potain (pentru eritrocite) și apoi lichidul de diluție Hayem pînă la diviziunea 101. Amestecarea perfectă se face prin agitare 1-3', timp în care se produce liza celorlalte elemente perfuzate din sînge. Se numără pe camera Thoma (sau pătratul central din camera Bürker-Türk). Se fixează lamela pe celula de numărat. Se verifică adeziunea prin observarea apariției unor inele de refracție a luminii (inele Newton). Se elimină din pipeta Potain primele picături. Vîrfurile pipetei se aplică la marginea lamelei astfel că picătura

$d = \frac{1}{20} \text{ mm.}$

- 81 -

intră în celulă prin capilaritate. Număratoarea eritrocitelor se face cu obiectivul 7 și condensatorul coberit. Numărarea se face pe 80 pătrățele mici (de $1/400 \text{ mm}^2$ - deci pe 5 pătrate mijlocii). Se numără elementele de pe 4 pătrate mijlocii alese în diagonală și un pătrat luat la orice nivel. Elementele trebuie să fie distribuite omogen pe câmp. Elementele situate pe liniile despărțitoare se numără numai de pe două laturi (obișnuit sus și stînga).

Calculul: se face următoarea formulă :

$$X = \frac{S \times I \times D \times N}{n}$$

kidney

N = numărul eritrocitelor numărate

S = suprafața unui pătrățel de $1/400$

I = înălțimea camerei ($1/10 \text{ mm}$)

D = diluția sîngelui ($1/200$)

n = numărul de pătrățele citit (obișnuit 80)

X = numărul eritrocitelor pe mmc.

$$\text{Deci } X = \frac{400 \times 10 \times 200 \times N}{80} = \frac{800.000 \times N}{80}$$

Făcînd reducerile, $X = N \times 10.000 = \text{nr. eritrocitelor/mm}^3$
în cazul numărului pe 80 pătrățele.

Valori normale :

- bărbați 5.000.000/mm³

- femei 4.500.000/mm³

- copii: nou născut - $5,1 \pm 1$ milioane/mm³

1 - 3 ani - 4,5 milioane/mm³

11 - 15 ani 4,8 milioane/mm³

Interpretarea numărului de hematii în diverse condiții patologice : - creșterea numărului de hematii :

- a) policitemii false prin scăderea volumului plasmatic (plasmoragii, policitemia de stress, etc.);
- b) policitemii adevărate prin creșterea reală a numărului de hematii (nou născut, hipoxie, policitemia vara);
 - scăderea numărului de hematii ;
- a) scăderea falsă în hemodiluție ;
- b) scăderea reală în anemii (prin deficit de producere a

globulelor roșii, prin hemoliză necompensată de diverse cauze, prin pierderi de eritrocite).

Dozarea hemoglobinei

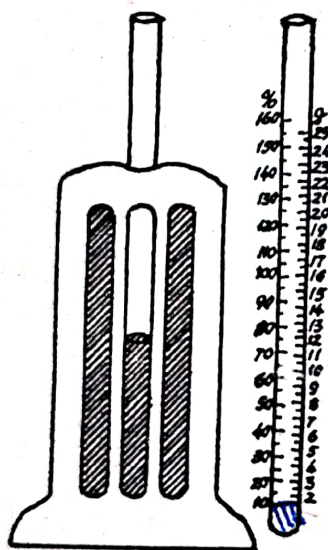
Conținutul în hemoglobină la 100 ml sînge se poate determina după metoda Sahli (colorimetrie vizuală) sau după metoda Drabkin (colorimetrie fotoelectrică) care este mai precisă.

Dozarea hemoglobinei prin colorimetrie vizuală :

Tehnica: se pune în eprubeta hemoglobinometrului Sahli soluție HCl n/10 pînă la diviziunea 10. Se recoltează sînge prin înțeparea pulpei degetului pînă la diviziunea superioară a pipetei și se toarnă conținutul peste HCl n/10 din eprubetă. Se așteaptă cîteva minute (3-5), timpul formării clorhidratului de hematină în care culsarea amestecului se încheie (fig.20).

20 mm. c. sînge

Fig. 20



Hemoglobinometrul Sahli și tubul său gradat. Tubul are 2 scări ȳ unități procentuale și grame de hemoglobină la 100 ml sînge ; 15% corespunde la 16 g Hb la 150 ml sînge

cilindri de sticlă au culsarea unei soluții 1% clorhidrat de hematină obținute dintr-un sînge care conține 16g Hb la 100 ml sînge

*20 - 150
100 10
200 10
100 10*

Adăugăm apă distilată cu picătura și amestecăm cu bagheta de sticlă. Din timp în timp se compară nuanța conținutului eprubetei cu etalonul. Cînd s-a ajuns la aceeași nuanță, pe scara gradată a eprubetei se citește concentrația de hemoglobină, la partea inferioară a meniscului de lichid.

Cifra hemoglobinei exprimată la % se citește direct pe eprubetă. La unele modele pe aceeași eprubetă este redată și cifra

în grame de hemoglobină la 100 ml sînge.

Valori normale : 14-18 g %; 90-100 U.H. la bărbat
12-16 g %; 80-100 U.H. la femeie

Calcularea valorii globulare (indicele de culoare):

Hemoglobină %

2 x primele două cifre ale numărului de hematii

Valori normale 0,85 - 0,95

Această noțiune are valoarea orientativă asupra gradului de încărcare al eritrocitelor cu hemoglobină (norme, hipe sau hiper-cromie). În această privință pentru o mai mare precizie se recomandă calcularea indiciilor eritrocitari :

1. Indicii de mărime :

- VEM (volumul eritrocitar mediu) - este util pentru clasificarea anemiilor în macro, norme și microcitare.

$$VEM = \frac{\text{hematocrit}}{\text{nr. eritrocite}} \times 10$$

Val. normale 80 - 90 μ^3

- Diametrul eritrocitar mediu: se măsoară cu un micrometru ocular pe un frotiu colorat panoptic (vezi mai jos) și are valoarea normală de 7,2 μ .

- Grosimea medie a hematiei :

$$\frac{4 \times VEM}{d^2 \text{ (diametru mediu)}}$$

Valori normale 1,7 - 2,5 μ .

- Raportul dintre diametrul mediu și grosimea medie a hematiei reprezintă indiciile de sfericitate. Valori normale 3,1 - 3,7; valori peste 3,7 indică platicitoza iar sub 3,1 sferocitoză.

2. Indicii de culoare :

- CHEM (concentrația medie de hemoglobină eritocitară)

$$CHEM = \frac{Hb \text{ (g \%)} \times 100}{H^+}$$

Valori normale 32 - 37 g % (saturația maximă). Este o

constantă care exprimă cantitatea medie de hemoglobină din 100 ml masă eritrocitară. Calcularea CHEM exclude noțiunea falsă de "hipercromie" rezultată din aprecierea valorii globulare; cînd volumul eritrocitar mediu este mai mare decît normal crește cantitatea absolută de Hb din eritrocit (HEM) dar saturația maximă (la 100 ml masă eritrocitară) nu poate fi depășită.

Scăderea CHEM sub 30 g/100 ml masă eritrocitară indică o anemie hipocremă.

-HEM (hemoglobină eritrocitară medie)

$$\text{HEM} = \frac{\text{Hb g \%} \times 10}{\text{numărul de hematii}}$$

Valori normale 25 - 33 $\mu\mu\text{g}$ (medie 29 $\mu\mu\text{g}$)

Această constantă indică încălcarea absolută a eritrocitului cu hemoglobină. În macrocitateze valoarea ei crește peste 33 $\mu\mu\text{g}$, iar anemiile macrocitare și microcitare în hipocremie valoarea scade sub 25 $\mu\mu\text{g}$.

Examenul frotiului de sînge

Frotiul de sînge corect executat oferă date asupra caracterelor morfologice și cromatice ale eritrocitelor, ca și unele date asupra stării funcționale a măduvei hematopoietice.

Tehnica. Se receltează o picătură proaspătă de sînge pe marginea unei lame șlefuite, care se aplică pe o lamă orizontală, în așa fel încît picătura de sînge să se întindă prin capilaritate, la marginea de contact dintre cele 2 lame care fac între ele un unghi de 30°. Se imprimă apoi lamei șlefuite o mișcare de translație ușoară ceea ce permite sîngelui să se întindă într-un strat subțire. După întinderea frotiului se agită lama pentru uscarea imediată la aer. Colorarea frotiului se face imediat.

Tehnica colorației panoptice :

Fixarea; se acoperă frotiul cu un număr cunoscut de picături din soluția May-Grünwald și se lasă 2-3'.

Colorarea se face în doi timpi:

Timpul 1 - se adaugă peste soluția May-Grünwald un număr egal de picături de apă distilată, se omogenizează și se lasă în

Repaus 2', în care timp soluția May-Grünwald devine colorantă.

Timpul 2 - se varsă soluția de pe lamă și fără să se spele, se acoperă cu soluția Giemsa diluată extemporaneu în proporție de o picătură soluție Giemsa pentru 1 ml de apă distilată. Soluția Giemsa se lasă 20-30'. Apoi lama se spală sub un jet puternic de apă. Se șterge dosul lamei, lăsând-o la uscat pe un stativ, la aer. Dacă soluția Giemsa colorează slab, diluția se va face 2-3 picături pentru 1 ml apă.

Anomalii ale hematiilor evidențiate pe frotiu:

a) Anomalii de colorabilitate hipocromie, anulocitoză (anemia feriprivă), hipercromie, adică o imagine falsă dată de creșterea înălțimii hematiei (anemia megaloblastică).

b) Anomalii de formă - sferocitoză (hematii de formă sferică cu diametru mai mic - icter hemolitic congenital), celule în țintă (icter hemolitic congenital, splenectomie), drepanocite (eritrocite falciforme - hemoglobinoză), poikilocitoză (deformare pronunțată a hematiilor în aspect de pară sau de rachetă de tenis - anemie pernicioasă, talasemie), corpi în semilună (resturi de eritrocite distruse - anemii hemolitice).

c) Anomalii de mărime: macrocite (hematii cu volumul și diametrul mai mare - ciroze, tulburări de nutriție), megalocite (hematii de dimensiuni mai mari, modificări de formă și tulburări de maturare - anemii megaloblastice), microcite (hematii de dimensiuni mici, uneori sărace în hemoglobină (anemia feriprivă, anemia hemolitică congenitală), anizocitoză (eritrocite de talie variabilă cu afinități tinctoriale diferite - hematopoieză crescută).

Curba Price-Jones sau curba de distribuție a diametrelor eritrocitare medii permite o stabilire mai precisă a diametrelor eritrocitare medii :

Tehnica - se măsoară pe frotiu diametrul a 250-500 eritrocite și se reprezintă grafic rezultatele.

Normal vârful curbei va fi în jurul valorii de 7,5 u.

Valori anormale :

- devierea vârfului curbei la stînga - microcitoză
- devierea vârfului curbei la dreapta macrocitoză
- lărgirea bazei curbei-anizocitozei.

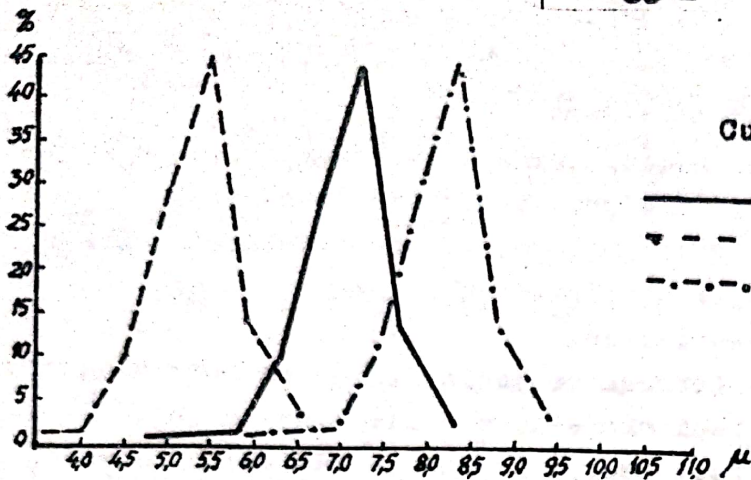
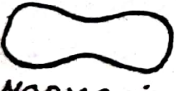
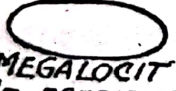




Fig. 21
Curba Price-Jones

— Normal
- - - Microciteză
- . - . - Macrosciteză

TABEL III

Corelații posibile în diagnosticul unor anemii
mai frecvente

Ex. frotiului de sînge periferic	Val. globulară	Indici de culoare		Caractere morfo-functionale			
		CHEM g %	HEM μμg	Volum μ ³	Diametru μ	Grosime μ	Rezistență NaCl %
 NORMOCIT	0,8-1,1	32-37	25-33	80-90	7,2-7,4	2	0,46-0,32
 MEGALOCIT (An. pernicioasă)	↑	N	>33	↑	↑	↑	↑
 MICROCIT (An. feriprivă)	↓	<32	<25	↓	↓	↓	↓
 HEMATII ÎN ȚINTĂ (An. Cooley)	↓	<32	<25	↓	↓	↓	↘

Număratoarea reticulocitelor

Reticulocitul este hematia tânără, eliberată recent de nucleu. El se recunoaște pe frotiu prin colorația intravitală cu albastru brilliant de cresyl. Prin tratarea cu acest colorant ribosomi și organitele restante precipită sub forma unei rețele granulo-filamentoase caracteristice.

Tehnica. Pentru colorarea reticulocitelor pe sticlă de ceas se amestecă 0,3 diviziuni sînge și 0,8 diviziuni soluție albastru de cresyl 1 % cu pipeta pentru leucocite. Sticla de ceas cu conținutul ei se păstrează 30' într-o cameră umedă, după care, amestecînd în prealabil, se întinde un frotiu pe o lamă degresată și se examinează la microscop, cu imersie. Hematiile prezintă o colorație verzuie, iar în interiorul reticulocitelor se observă o rețea fină albastră, care se răspîndește în interiorul întregii celule sau formează o rețea la periferia ei. Numărarea reticulocitelor se face în raport cu leuc de hematii, valorile normale fiind de 5-15 %.

Lansarea în circulație a unui număr mare de elemente tinere a seriei roșii (reticulocite) constituie un indiciu de hiperreactivitate medulară. Dispariția sau reducerea numărului reticulocitelor reflectă o inhibiție medulară.

Normal 5 - 15 %

Modificări ale numărului de reticulocite:

- creșterea numărului de reticulocite: indică hiperactivitate medulară ; (criza reticulocitară în faza de regenerare a unei anemii);

- scăderea numărului de reticulocite: indică inhibiția medulară.

Determinarea rezistenței osmotice globulare

Metoda se bazează pe comportarea eritrocitelor în soluții de NaCl de diferite concentrații hipotonice.

Tehnica. Cu ajutorul unei pipete Pasteur se repartizează într-o serie de eprubete de hemoliză un număr de picături de apă distilată și de clorură de sodiu 7 %, conform tabelului nr.IV se recoltează sînge din venă, fără anticoagulant și imediat cu o pipetă Pasteur uscată se repartizează în fiecare eprubetă cite o

TABEL IV Tehnica diluțiilor cu picătura pentru determinarea rezistenței osmotice globulare

Eprubeta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Apă distilată în picături	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ClNa 7‰ (în picături)	34	33	32	31	30	29	28	27	26	25	24
Titrul soluției (conc. %)	0,68	0,66	0,64	0,62	0,60	0,58	0,56	0,54	0,52	0,50	0,48
Eprubeta	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Apă distilată (în picături)	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
ClNa 7‰ (în picături)	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13
Titrul soluției (conc. %)	0,46	0,44	0,42	0,40	0,38	0,36	0,34	0,32	0,30	0,28	0,26

picătură de sânge. Se agită eprubetele ușor, pentru a omogeniza sângele și se lasă la temperatura camerei, timp de 30', după care se pot centrifuga sau se lasă să se sedimenteze spontan 3 ore și se fac citirile. Se notează prima eprubetă care prezintă un supernatant hemolizat roz și prima eprubetă care nu prezintă sediment de eritrocite, toate fiind hemolizate.

Valorile normale sînt: hemoliza inițială la 0,44 % NaCl (0,46-0,46); hemoliza totală la 0,32 % NaCl.

Scăderea rezistenței osmotice a eritrocitelor: (0,50-0,70 % NaCl se întâlnește în toate cazurile de anemie hemolitică ereditară (sferocitoză) dar și în multe cazuri de anemie hemolitică dobîndită.

Creșterea rezistenței osmotice în care hemoliza totală nu apare decît la 0,30-0,28 % NaCl apare după hemoragii acute (sporește numărul de eritrocite tinere), în anemie megaloblastică, feriprivă și în talasemie.

Dozarea în sânge, urină, materii fecale a produsilor rezultăți din degradarea hemoglobinei

- Dozarea Fe seric : valori normale 80-100 gama %
- Dozarea bilirubinei indirecte: valori normale 0,1-1 mg %.

- Dozarea urobilinogenului urinar; valori normale 1 mg %
- Dozarea stercobilinei fecale; valori normale 110 mg %.

Aceste valori sînt crescute în hemolize excesive.

Fierul seric ca sursă de fier pentru sinteza hemoglobinei are valori scăzute în anemia hipocroma feriprivă (sub 80 gama %).

Examenul frotiului de măduvă

Este indicat pentru completarea datelor obținute prin investigarea sîngelui periferic. În unele hemopatii diagnosticul depinde aproape exclusiv de constatarea modificărilor citologice din măduvă.

În unele boli nehematologice medulegrama servește ca indicator al tipului de reacție al organismului, furnizînd date orientative cu privire la etiopatogeneză.

Indicațiile punției medulare în sindroamele hematologice: sindroame anemice, poliglobulii primare, sindromul de insuficiență medulară, citopenii periferice, sindrom hemoragipar, reacții leucemoide, modificări calitative accentuate ale leucogramei, etc.

Tehnica: după extrasele cu ajutorul unui trocar a fragmentelor de măduvă, se depun pe extragerea fragmentelor de măduvă cu ajutorul unui trocar este urmată de depunerea lor 4-5 lame de sticlă bine degresate, se fac frotiuri care se colorează panoptic sau cu alți coloranți, în funcție de metoda citochimică folosită.

Clasic se efectuează o formulă procentuală a elementelor medulare, dar rezultatele fiind relative s-a trecut la o apreciere de ansamblu a frotiului. Normal $\frac{2}{3}$ din populația medulară hematogenă este reprezentată de elementele granulocitare, restul de $\frac{1}{3}$ de elementele seriei eritrocitare.

În majoritatea anemiilor eritropoieza este crescută.

În anemiile cu normo sau sau hipersideremie (anemie hemolitică, anemie pernicioasă) se găsește un număr crescut de sideroblaști (eritroblaști cu granule de hemosiderină). În anemiile feriprive sideroblaștii dispar.

Hiperactivitatea măduvei adesea nu poate acoperi deficitul periferic produs prin crize hemolitice repetate sau pierderi cronice. Alteori aspecte asemănătoare sînt consecința afectării capacității de maturare a măduvei sau a tulburărilor survenite în citodisbază (anemie pernicioasă).

FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI FLUIDO-COAGULANT

Hemostaza este mecanismul complex care asigură prevenirea și oprirea hemoragiei, în care sînt implicați factori vascolari, plachetari și plasmatici.

Schematic hemostaza se desfășoară în următoarele etape :

a). - hemostaza primară sau provizorie (timpul endotelie-plachetar) care cuprinde vasoconstricția, fenomenele ce duc la formarea dopului plachetar și oprirea sîngerării unui vas lezat (capilar, arteriole);

b). - hemostaza definitivă sau coagularea, care constă în formarea unei rețele de fibrină ce va consolida dopul plachetar ;

c). - fibrinoliza sau procesul de descompunere enzimatică a fibrinei, care asigură: îndepărtarea depozitelor de fibrină (cheag, trombi, emboli), repermeabilizarea vaselor, cicatrizarea.

Tulburările diverselor etape ale hemostazei pot genera sindroame hemoragice sau hipercoagulopatii (tromboze, coagulare diseminată intravasoulară).

Scopul lucrării este de a prezenta unele modelări experimentale ale tulburărilor sistemului fluido-coagulant, precum și a mijloacelor de diagnostic de laborator utilizate în clinica umană și în medicina experimentală.

A. Modele experimentale

Sindroame de hipocoagulabilitate :

1. Se injectează unui iepure în vena marginală a urechii 0,3 ml heparină, după ce în prealabil s-a determinat timpul de sîngerare, timpul de coagulare, timpul de protrombină. La un interval de 15 minute se repetă aceleași probe de explorare.

Rezultate : timpul de sîngerare, timpul de coagulare, timpul de protrombină vor fi prelungite la a doua determinare. Aceste modificări apar datorită acțiunii antitromboplastinice și antitrombinice a heparinei.

2. La un iepure se determină (prin înțeparea venei marginale a urechii) timpul de sîngerare, timpul de coagulare, timpul de protrombină. Apoi se administrează dicumarol (trombostop) la mg/Kg, 5 zile consecutiv. După această pregătire se vor determina din nou probele aplicate inițial.

Rezultate : timpul de coagulare și timpul de protrombină vor fi găsite prelungite prin acțiunea dicumarolului ca antivitamină K, deci prin afectarea sintezei hepatice a factorilor complexului protrombinic.

B. UNELE TEHNICI DE EXPLORARE A HEMOSTAZEI ȘI INTERPRETAREA REZULTATELOR ÎN DIVERSE CONDIȚII PATOLOGICE

Explorarea timpului vasculo-plachetar

I. Explorare globală prin determinarea timpului de sîngerare

Metodă: (Duke) după curățirea tegumentelor lobulului urechii cu alcool sau eter și uscarea prin evaporare, se face o înțepătură de aproximativ 4 mm cu ajutorul unei lanțete. La fiecare 30" se îndepărtează sîngele care curge din înțepătură cu o hîrtie de filtru, fără a atinge plaga. Normal sîngerarea încetează în 3-5 minute. Alungirea timpului de sîngerare poate fi datorată unor modificări vasculare sau trombocitare. Exemple : Alterări vasculare din : scorbut, uremie, agresiuni imunologice etc., sau trombocitopenii, trombopatii.

II. Explorarea analitică a hemostazei primare

1. Determinarea rezistenței capilare (testul Rumpell Leede Hess). Realizarea unei hiperpresiuni intracapilare de o anumită intensitate și durată duce la extravazarea eritrocitelor prin rețele capilar alterat, cu formarea de peteșii.

Metodă: se comprimă brațul cu manșeta unui tensiometru cu o presiune egală cu presiunea arterială medie timp de 10 minute.

În acest mod este permisă circulația arterială și este împiedecat drenajul venos. Valorile normale : maximum 2 pteșii/comp. Creșterea numărului de pteșii indică o fragilitate vasculară. Proba garcului poate fi pozitivă în unele vasopatii chiar dacă T.S. este uneori normal (scorbut, uremie, diabet). Testul este întot-

$$p_{medie} = p_{sist} + \frac{1}{3} \text{diferențială}$$

TABEL IV Etapele coagulării și metode de investigare

TESTE GLOBALE	MECANISM INTRINSEC	MECANISM EXTRINSEC	TESTE ANALITICE	MECANISME PATOGENICE (ex)
1. TÎMP DE COAGULARE PE LAYĂ (8'-10')	<div> <div> XII XI IX VIII V Ca⁺⁺ F₃PI </div> <div> X Xa </div> </div>	<div> <div> TROMBO- PLASTINĂ TISULARĂ VII, V, Ca⁺⁺ </div> </div>	TESTUL DE CONSUM AL PROTROMBINEI (>45") DOZAREA DIFERENȚIATĂ A FACTORILOR ANTIHEMOFILICI	DEFICIȚUL DE FACTORI VIII, IX, XI (HEMOFILIIILE)
2. TÎMP DE COAGULARE LEE WHITE (6'-12')				
3. TÎMPUL HOWELL (90"-160")				
4. TESTUL DE TOLERANȚĂ LA HEPARINĂ (135"-165")				
TROMBELASTOGRAFIA	TROMBOPLASTINO-GENEZA	PROTROMBINĂ ↓ TROMBINĂ	TÎMPUL QUICK (12"-16") TÎMPUL SOULIER (25"-30") EVIDENȚIEREA FACTORULUI V (LABIL)	HEPATOPATII INTOXICATII CUMARINICE
	FIBRINO-GENEZA	FIBRINOGEN ↓ XIII, Ca ⁺⁺ FIBRINĂ	TÎMP DE TROMBINĂ (10") DOZARE FIBRINOGEN (2-4g%) DOZARE ANTITROMBINE	DISFIBRINOGENEMII - CISTIGATE - EREDITATE
	RETRACTIA CHEAGULUI	TROMBOSTENINĂ ↓ CHEAG + SER	TÎMP DE RETRACTIE A CHEAGULUI (MET. HIRSCHBOCK 30')	TROMBOPENII TROMBASTENII
	FIBRINOLIZA	<div> <div>ACTIVATOR TISULAR</div> <div> <div>↓</div> <div>PLASMINOGEN</div> <div>↓</div> <div>ANTIPLASMINA → PLASMINĂ</div> </div> <div> <div>ACTIVATOR PLASMATIC</div> <div> <div>↓</div> <div>PLASMINOGEN</div> <div>↓</div> <div>FIBRINĂ → FIBRINOPEPTIDE</div> </div> </div> </div>	LIZA CHEAGULUI PLASMEI DILUATE (10-12 ore) LIZA CHEAGULUI DIN EUGLOBULINELE PLASMEI (3-6 ore) DOZAREA PRODUSILOR DE DEGRADARE A FIBRINEI	FIBRINOLIZE PRIMARE (CHIRURGICALE, OBSTRETICALE, etc) FIBRINOLIZE SECUNDARE (CDI)

1. calcul mic $S = \frac{1}{20} \cdot \frac{1}{20} = \frac{1}{400} \text{ mm}^2$

1. calcul mare $S = \frac{1}{5} \cdot \frac{1}{5} = \frac{1}{25} \text{ mm}^2$

- 93 -

$X = \frac{SIDN}{n}$
n = 5

deamna pozitiv în trombopenii și în unele trombastenii când de regulă T.S. este prelungit.

2. Explorarea plachetelor

a) Numărătearea plachetelor : se recoltează sînge cu pipeta Potain pentru eritrocite pînă la diviziunea 1. Se aspiră lichidul de diluție (EDTA), care va împiedeca aglutinarea trombocitelor. Se agită 1-3 minute, apoi după aruncarea cîtorva picături se va încălca celula Thoma sau Bürker-Türk. Celula astfel încărcată se introduce pentru 20 minute în cameră umedă pentru sedimentarea trombocitelor. Se urmăresc trombocitele pe 5 pătrate mari ale rețelei Thoma și rezultatul se înmulțește cu 5.000. Valori normale - 150.000 - 400.000/mm³.

In condiții patologice :

- scăderea numărului de trombocite (sub 100.000/mm³) sau trombocitopeniile pot fi consecința producerii insuficiente, distrugerii exagerate, sau consumării plachetelor într-un proces de coagulare intravasculară ;

- creșterea numărului de trombocite sau trombocitemiile (peste 400.000/mm³) poate fi întâlnită în polioitemii adevărate, leucemii, splenectomie, etc.

b) Studiul calitativ al plachetelor :

- adeziunea : se bazează pe proprietatea plachetelor sanguine de a adera pe suprafețe neumectabile. Se determină numărul plachetelor în plasma citratată sau sîngele citratat înainte și după rotirea (7 minute) într-un flacon de sticlă nesiliconizat (metoda Wright).

Normal 20 - 30 % din numărul plachetelor aderă la sticlă.

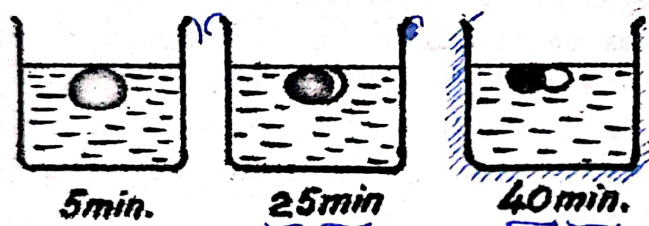
In condiții patologice : creșterea adezivității se întâlnește în stări însoțite de trombofilie (ateroscleroza, obezitatea, diabetul zaharat), iar scăderea (sub 10 %) în uremii, boala Willebrand, etc.

- agregabilitatea : determinarea se face turbidimetric și se bazează pe înregistrarea variațiilor densității optice ale unei suspensii de plachete (plasmă), menținută la 37°, agitată cu un dispozitiv electromagnetic și supusă la diverși stimuli (ADP, trem-

bină, adrenalină, collagen, etc.) ;

- determinarea conținutului în factori plachetari activi în coagulare ;

- retracția cheagului, fenomen dependent de numărul și calitatea plachetelor dar și de unii factori plasmatici ai coagulării. Metoda Hirschböck : permite aprecierea timpului în care se expulzează serul dintr-o picătură de sînge coagulată în ulei de ricin. Se pune o cantitate de 0,02 ml sînge într-o sticlă cu ulei de ricin. Se determină timpul de la înțeparea degetului pînă la apariția unei picături de ser lîngă picătura de sînge. Normal 30-40 minute.



Metoda Hirschböck

În condiții patologice, în trombopatii testele de analiză a calităților plachetare modificate pot evidenția defecte unice sau multiple.

Explorarea coagulării și fibrinolizei

I. Explorare globală a coagulării :

1. Tipul de coagulare pe lamă: evidențiază coagularea sîngelui capilar. Se utilizează atunci cînd recoltarea venoasă este dificilă (nou născut, sugar).

Pe o lamă de sticlă se pune o picătură de ser fiziologic ; se înțeapă pulpa degetului, se îndepărtează prima picătură, iar a doua se lasă să cadă liberă peste picătura de ser fiziologic. Se notează timpul și se pune lama într-o cameră umedă. Determinarea se face la temperatura camerei. Se înclină lama ușor din minut în minut, normal coagularea apare la 5-7 minute.

2. Timpul de coagulare în eprubetă, metoda Lee și White: Se

puncționează vena și se scoat 1-2 ml sânge care se aruncă; apoi cu o seringă mai mare se recoltează 2 ml care se repartizează egal în două eprubete, care se pun la baie cu apă, 37° . Cronometrarea se face din momentul în care sângele probei de cercetat a pătruns în seringă. Din minut în minut, eprubeta nr.1 este citită prin înclinare la 45° . Timpul de coagulare este considerat intervalul scurs până în momentul când la răsturnarea completă a eprubetei sângele nu se scurge. Din acest moment începem să înclinăm și eprubeta a doua. Se oprește cronometrul când apare coagularea în a doua eprubetă.

Valori normale : coagularea în prima eprubetă apare între 6' și 10' iar în a doua eprubetă între 8' și 12'. Timpul de coagulare se apreciază ca fiind intervalul de la declanșarea cronometrului până la producerea coagulării în a doua eprubetă (8'-12').

Determinarea timpului de coagulare pe lamă sau în eprubetă este utilizată pentru depistarea unor coagulopatii moderate sau severe, sau pentru urmărirea unui tratament cu heparină, situații în care este alungit. Scurtarea timpului de coagulare evidențiază o stare de hipercoagulabilitate.

3. Timpul de recalcifiere al plasmei oxalatate (Howell).

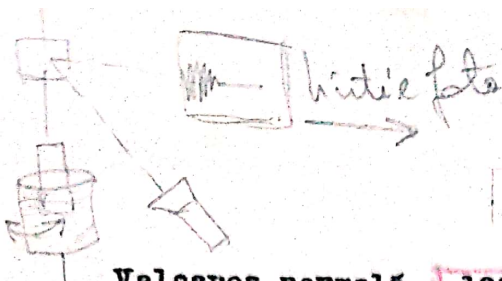
Într-o eprubetă se pune o cantitate de 0,5 ml plasmă peste care se adaugă 0,5 ml soluție de CaCl_2 M/40, moment în care începe cronometrarea. Eprubeta se menține la baia de apă la 37° și se verifică la fiecare 5" apariția coagulării. Valori normale 90-160".

Timpul Howell este mai sensibil decât timpul de coagulare a sîngelui total și este utilizat pentru diagnosticarea hipercoagulabilităților, a hipocoagulabilităților congenitale sau de altă natură, urmărirea heparinoterapiei, etc.

4. Testul de toleranță la heparină

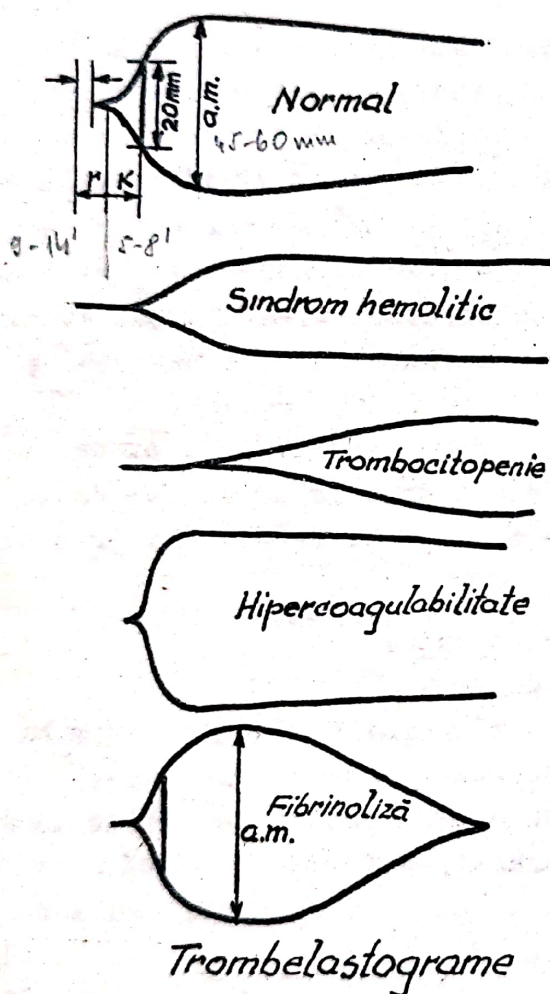
Se apreciază timpul de recalcifiere al plasmei oxalatate în prezența unei cantități de heparină (se prepară o soluție CaCl_2 -heparină 0,4 U/ml). Normal începe coagularea la 60-90" și este completă la 210-330". Indicele de toleranță la heparină se poate calcula după formula :

$$\frac{\text{Timpul de coagulare al plasmei de cercetat}}{\text{Timpul de coagulare al plasmei marter(normal)}} \times 100$$



Valoarea normală : 100. Valori peste 100 apar în hipocoagulabilități și scăderi sub 100 în hipercagulabilități. Testul este utilizat pentru depistarea tulburărilor fruste ale coagularii.

5. Studiul trombelastogramei. Trombelastografia este o metodă ce analizează dinamica procesului de coagulare în ansamblul său ca și a procesului de fibrinoliză.



"r" - corespunde perioadei de generare a tromboplastinei, apariția trombinei și a fibrinei. Pe grafic corespunde unei linii drepte de la începutul graficului și pînă cînd depărtarea maximă dintre cele 2 brațe atinge 1 mm. Valori normale 9-14' (24 mm)

"k" - corespunde perioadei de coagulare maximă (deci trombine și fibrinogenezei). Pe grafic este reprezentată prin distanța de la sfîrșitul lui "r" și pînă la perpendiculara trecută prin brațele "diazonului" cînd deschiderea lor este de 2 mm. Normal 5-8'.

"am" (amplitudinea maximă) corespunde începutului retrăției cheagului; valoarea

ei (normal 45-60 mm) depinde într-o oarecare măsură de trombină și fibrinogen, dar este condiționată în special de numărul și calitatea plachetelor.

În general trombelastograma se efectuează în 60-90', dar pentru cercetarea fibrinolizei înregistrarea poate continua 24 ore sau mai mult. Liza cheagului unui sînge normal face ca după 24 ore

brațele "diapazonului" să se unească într-o linie orizontală. Procesul este accelerat în sindroame fibrinolitice.

Aspectul anormal al diverselor segmente indică etapa sau etapele coagulării sau lizei care sînt deficitare.

II. Unele teste de explorare analitică al coagulării

1. Explorarea formării tromboplastinei active (protrombinaza).

Timpul de consum al protrombinei :

Serul unei persoane normale conține numai 10-20 % din protrombină (rămasă neconsumată). Ea poate fi evidențiată prin adăugarea unei soluții de tromboplastină care o va transforma în trombină și apoi a unei soluții de fibrinogen ce va fi coagulată.

Metodă: într-o eprubetă ținută la 37° se pun 0,1 ml ser de cercetat 0,1 ml tromboplastină și după 1-2' se adaugă 0,2 ml soluție de fibrinogen, moment în care începe cronometrarea. Timpul de coagulare în aceste condiții, la persoane normale este de peste 45", deoarece cantitatea de trombină formată este foarte redusă.

Scăderea formării tromboplastinei (hemofilii, exces de inhibitori, antitrombine circulante etc.) duce la un consum redus al protrombinei și deci la o scurtare a timpului determinat prin tehnica de mai sus.

2. Explorarea formării trombinei :

a) Timpul de protrombină Quick ;

Testul constă în măsurarea timpului de recalcifiere al plasmei oxalate în prezența unei tromboplastine tisulare.

Metodă : Se recoltează sînge de cercetat pe oxalat de sodiu (9 părți de sînge pentru o parte oxalat. Se centrifughează la 1500 ture/minut timp de 5'). Se prepară un amestec în părți egale de tromboplastină (preparată din creier de iepure) și soluție de clorură de calciu 0,025 M. Din acest amestec se adaugă 0,02 ml peste 0,1 plasmă declanșîndu-se concomitent cronometrul. Concomitent se va lucra și un martor cu plasma sigur normală. Se impune ca ambele eprubete să fie ținute la baia de apă la 37°.

Se face o primă citire la 5", a doua citire la 10", scoțînd eprubeta repede din apă și înclinînd-o în așa fel încît conți-

nutul să se prelingă ușor pe peretele sticlei. După a doua citire, citirile se repetă aproximativ din două în două secunde și crenometrul se oprește când se constată apariția cheagului. Prima determinare este de orientare; se fac 2-3 determinări care permit stabilirea exactă a timpului de protrombină Quick.

Valori normale. Timpul de protrombină Quick a unei plasmă normale este în funcție de activitatea tromboplastinei. Se admite pentru lucru o tromboplastină care dă un timp de protrombină între 10 și 18".

Indicele de protrombină este raportul dintre timpul marte-
rului și timpul bolnavului, înmulțit cu 100:

$$\text{I.P.} = \frac{\text{Timpul marte}}{\text{Timpul bolnav}} \times 100$$

b) Timpul de tromboplastină Soulier :

Testul constă în măsurarea timpului de coagulare a unei picături de sânge în prezența unei emulsii de tromboplastină.

Metodă : pe o lamă degresată se pune o picătură de emulsie de tromboplastină. Alături se pun 2 pic. de sânge recoltate din pulpa degetului. În momentul în care se amestecă sângele cu trombo-
plastina se declanșează crenometrul, urmărindu-se timpul în care picătura de sânge se imobilizează prin înclinarea lamei, ceea ce denotă sfârșitul procesului de coagulare.

Valori normale la om 25-30"

Metodele amintite mai sus reprezintă teste de orientare pentru depistarea anomaliilor unuia din factorii complexului pro-
trombinic (I,II,V,VII,X) primare sau cistigate, sau pentru urmări-
rea unui tratament cu preparate cumarinice.

3. Explorarea formării fibrinei

a) Timpul de trombină

Se determină timpul de coagulare al plasmăi din momentul adăugării unei soluții de trombină.

Metodă : se folosește o sursă de trombină care se dizolvă în 1 ml apă distilată și se diluează de 10 ori. Într-o eprubetă se introduce 0,1 ml plasmă citratată, 0,1 ml apă distilată și se ține eprubeta 30" în baie de apă la 37°. Se adaugă 0,1 ml trombină.

Normal cheagul se formează în 8-12". Prolungirea timpului de trombină se întâlnește în hipofibrinogenemii, deficiente de F XIII, sau în cazul creșterii antitrombinelor în sânge (prodași de degradare ai fibrinei - sindroame fibrinolitice, heparina).

b) Dozarea fibrinogenului

Metoda colorimetrică are ca principiu reacția de culoare dată de aminoacizii aromatici din structura fibrinogenului cu reactivul fenolic Folin-Ciocalteu.

Tehnica : într-o eprubetă se pun 10 ml soluție ClNa 0,85%, 0,05 ml trombină și 0,5 ml plasmă citratată. Se agită ușor și se lasă eprubeta la temperatura camerei timp de 20'. Cheagul format se răstoarnă pe hîrtie de filtru într-o pîlnie adaptată la un balon. Se spală cheagul de 3-4 ori, alternativ cu apă distilată și soluție ClNa 0,85 %, apoi cheagul de pe rondela de hîrtie de filtru se ia cu o pensă și se introduce într-o eprubetă în care în prealabil s-a pus 1 ml soluție NaOH 10 %.

Pentru hidroliza fibrinogenului eprubeta se încălzește timp de 10' la baie de apă pînă la fierbere, apoi se răcește la curent de apă și se introduce în eprubetă 7 ml apă distilată, 3 ml soluție de carbonat de sodiu 20 % și 1 ml reactiv Folin-Ciocalteu. După 10 minute se ia 1 ml la care se adaugă 3 ml apă distilată și se fotometrează, notîndu-se valorile de extincție față de apa distilată, la 650 nm la filtrul roșu, într-o cuvă de 10 ml. Etalonarea se face față de o soluție de tirozină (200 mg % dizolvată în HCl n/10), ținînd seama că 1 mg tirozină corespunde la 16,4 mg fibrinogen.

Valorile normale sînt cuprinse între 2-4 g %

Prezența unei cantități normale de fibrinogen nu implică și coagulare anormală, deoarece pot exista tulburări calitative (evidențiate prin timpul de trombină). Hipofibrinogenemii pot surveni fie în deficiente de sinteză hepatică ereditară sau dobîndită, fie în procesele de coagulare intravasculară diseminată datorită consumului crescut de fibrinogen.

III. Explorarea fibrinolizei

Testele de explorare globală a sistemului fibrinolitic

(timpul de liză al cheagului din sângele integral sau din plasma integrală) sînt ușor de efectuat dar presupun un timp îndelungat pînă la citirea rezultatelor (normal peste 48 ore).

Mai sensibile și mai rapide, dar mai laborioase, sînt testele de explorare parțială a fibrinolizei :

a) Timpul de liză al cheagului format din plasmă diluată sau sânge diluat (diluția reduce concentrația inhibitorilor fibrinolizei).

Metodă : se introduce într-o eprubetă 1 ml plasmă citratată la care se adaugă 10 ml soluție tampon veronal și se agită. Se iau apoi 3 eprubete în care se pun cu o pipetă câte 1 ml din acest amestec. Se adaugă 0,1 ml trombină, iar după coagulare se urmărește timpul de liză al cheagului. Dacă determinările se fac din sânge diluat și coagulat, aprecierea activității fibrinolitice se face prin dezarea hemoglobinei eliberate din cheagul lizat.

Valorile normale pentru sângele provenit de la om sînt de 10-12 ore. Aceste valori se scurtează mult în stările de fibrinoliză acută, liza cheagului făcîndu-se în 1-3 ore, în raport cu gravitatea bolii.

b) Timpul de liză al cheagului obținut din euglobulinele plasmatice.

O soluție slabă, reținîndu-se în precipitat numai activatorii fibrinolizei (plasminogenul, plasmina și o parte din fibrinogen). Supernatantul conține astfel pseudoglobulinele, inhibitori ai fibrinolizei, care pot fi astfel îndepărtați.

Metodă : într-un tub de centrifugă se pune 1 ml plasmă citratată, la care se adaugă 15 ml apă distilată și 0,3 ml acid acetic 1 %. Tubul se păstrează timp de 30 minute la gheață. După formarea precipitatului euglobulinic se centrifughează timp de 10' la 1000 r.p.m. Supernatantul se aruncă, iar precipitatul se dizolvă într-un volum egal cu cel plasmatic (1 ml). soluție tampon veronal cu pH 7,6. Se ia o altă eprubetă în care se pun 0,2 ml soluție euglobuline, 0,2 ml soluție tampon, 0,2 ml soluție de trombină și 0,2 ml fibrinogen soluție 0,2 % (pentru a evita eroarea dată de o eventuală hipofibrinogenemie). După coagulare se introduc eprubetele în baia de apă la 37°C, unde se mențin pînă la liza completă a cheagului de fibrină.

Valori normale la om 3-6 ore ; la cîine 30-60'.

Scurtarea timpului de liză denota o activare a fibrinolizei.

Explorarea unei tulburări de hemostază începe cu testele globale care sînt orientative și se continuă în măsura dotării laboratoarelor cu teste din ce în ce mai precise pentru fiecare etapă. Pentru depistarea alterărilor unei anumite etape este necesară folosirea a cel puțin 2-3 teste specifice.

TABEL V- Explorare orientativă în sindroamele hemoragice:

Explorarea	Vasopatii	Trombocitopatii	Coagulopatii
Proba garoului	+	+	-
Timp de sîngerare	+	+	-
Nr. trombocitelor	-	+	-
Timp de coagulare	-	-	++
Timp de protrombină	-	-	++
Fibrinogenemia	-	-	±
Trombelastrografia	-	-	++
+ valori modificate			

Capitolul VI

FIZIOPATOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

Lucrarea urmărește a prezenta unele modele experimentale precum și câteva din metodele de explorare funcțională a tulburărilor aparatului respirator.

A. Modele experimentale

Edemul pulmonar acut este o tulburare paroxistică a respirației care se caracterizează prin extravazarea în alveolele pulmonare a unei serozități bogate în albumină și elemente figurate provenite din torentul circulator pulmonar.

Importanța studiului experimental al edemului pulmonar acut este datorită frecvenței apariției acestui sindrom, ca o complicație gravă, adesea terminală a numeroase afecțiuni cardiovasculare, pulmonare, ale sistemului nervos central etc.

Cele mai multe din modelele experimentale au căutat să urmărească acțiunea dezechilibrului hemodinamic provocat prin diferite intervenții asupra cordului, vaselor mari, limfaticelor, volumului circulator. Astfel edemul pulmonar acut a fost produs în urma creerii unei insuficiențe cardiace prin :

- ligatura aortei înaintea trunchiului brahio-cefalic ;
- infarct de miocard prin ligatura coronarei ;
- insuficiența aortică prin leziuni în urma pensării sigmoidelor aortei ;
- stenoză mitrală prin îngustarea orificiului mitral cu ajutorul unui fir.

Prin aceste mecanisme, după cum a arătat și D r e n k - h a h n, crește presiunea în auriculul stîng, în venele și capilarele pulmonare.

Cînd presiunea capilară pulmonară a depășit 30 mm Hg iar presiunea ventriculară dreaptă nu este modificată, apare edemul pulmonar acut.

Aiți cercetători au studiat acțiunea edematogenă produsă

prin inspir împotriva unei rezistențe, prin hiperoxie, prin gaze toxice, prin substanțe chimice.

A fost studiată de asemeni acțiunea edematogenă a leziunilor nervoase produse prin embolii cerebrale, injecții cu pudră de lycopodiu, hipertensiune intracraniană, injecții de ribrina în marea cisternă.

Un alt model experimental a fost edemul pulmonar acut adrenalinic prin injectarea i.v. sau intracerebrală, precum și edem pulmonar acut produs prin clorură de amoniu injectată intraperitoneal sau intracerebral.

1. Edemul pulmonar acut prin injecții de clorură de amoniu intraperitoneal

Metodă de lucru : la un șobolan în stare de veghe, prealabil cântărit, se injectează intraperitoneal clorură de amoniu 0,6 ml/100 g din soluția 6 %. Se notează timpul injectării, al apariției simptomelor și al morții. Se urmăresc de asemeni stetacustic modificările pulmonare.

Dacă șobolanul moare se face examenul necropsic, urmărindu-se modificările ce au survenit la nivelul pulmonilor și traheei; se cântăresc pulmonii și se determină coeficientul pulmonar.

Rezultate : după 10-15 minute șobolanul prezintă dispnee, convulsii tonice și clonice, iar la auscultație se constată prezența ralurilor bronșice. După 20-30 minute o parte din șobolani prezintă nazal eliminarea unei secreții roz, aerate, spumoase.

Autopsia animalelor decedate arată macroscopic pulmonii destinși de volum, congestivi, care crepită la palpare.

Coeficientul pulmonar prezintă valori cuprinse între 1,80-2.

Interpretare. C a m e r o n considera edemul pulmonar acut produs prin injectarea clorurii de amoniu intraperitoneal, ca un edem neurogen, de origine adrenergică putând fi prevenit prin substanțe simpaticolitice, adrenolitice, ganglioplegice.

G o t h s e g e n considera că acest model de edem este neurohemodinamic, deoarece $ClNH_4$ ar determina la început bradicardie și unele leziuni miocardice, care ulterior ar declanșa edemul pulmonar acut.

2. Edemul pulmonar acut neurogen la șobolani

Metoda de lucru. Un șobolan în stare de veghe se depilează în regiunea parietală stângă, apoi este imobilizat de un laborant astfel încât mîna dreaptă fixează trenul posterior iar mîna stîngă botul. Cu ajutorul unui dispozitiv special se face o puncție în partea posterioară a regiunii parietale stîngi la mijlocul distanței dintre unghiul extern al ochiului și linia mediană, injectîndu-se 0,1-0,2 ml din soluția de adrenalină 1‰. În același mod se procedează și pentru introducerea soluției de clorură de amoniu 6‰. La ambele animale se urmăresc modificările stării generale, durata supraviețuirii. La animalele moarte se face examenul microscopic și se determină coeficientul pulmonar.

Rezultate : la șobolanul căruia i s-a injectat adrenalină se constată apariția imediată a convulsiilor tonice și clonice, dispnee, la 2-3 minute apariția unei secreții nazale roz aerate urmată de un scurt interval de timp de moartea animalului. La animalul injectat cu clorură de amoniu aceste simptome apar la 10-15 minute și uneori sînt urmate de moartea animalului.

Examenul anatomopatologic macroscopic la ambele animale arată modificări caracteristice edemului pulmonar acut experimental. Coeficientul pulmonar este mai crescut decît în cazul edemului pulmonar acut provocat prin injecție i.v. de adrenalină sau intraperitoneală de ClNH_4 .

Interpretare : iritația produsă de injectarea adrenalinei și clorurei de amoniu în substanța cerebrală, iradiază interesînd imediat formațiunile nervoase responsabile pentru menținerea normală a vasomotricității și permeabilității la nivelul pulmonilor. Se pare că acțiunea iritantă a adrenalinei sau a clorurei de amoniu introdusă în creier iradiază spre zona posterioară a hipotalamusului, către centrii simpatici vasomotori, prin intermediul cărora se provoacă alterarea permeabilității alveolo-capilare și dezechilibrul hemodinamic. Modificările permeabilității alveolo-capilare au fost puse în evidență prin diferite examene histopatologice microscopice. S-a remarcat alterarea fibrelor elastice și de reticulină precum și un important grad de depolimerizare a mucopolizaharidelor din membranele bazale și din substanța fundamentală. Prin examenul electro-

nomicroscopic nu s-au evidențiat rupturi ale structurilor care formează bariera aer-sînge (fig. 22). Ar fi vorba deci de modificări ale proceselor biologice active responsabile de menținerea permeabilității alveolocapilare și nu de leziuni destructive ale pereților alveolari.

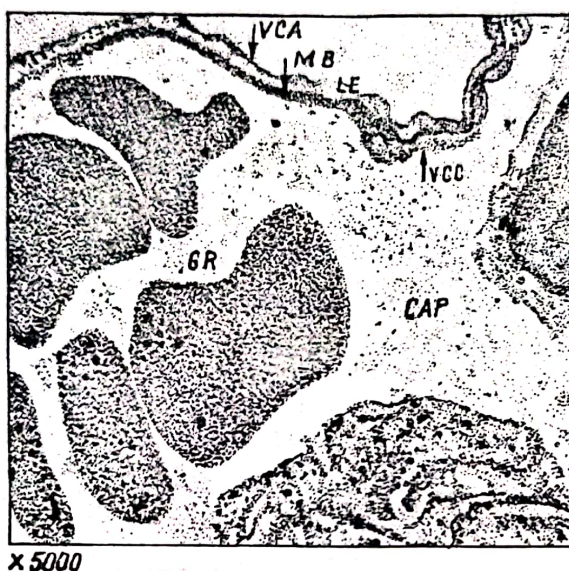


Fig. 22 - Aspectul electronomicroscopic al edemului pulmonar experimental adrenalinic.

Capilar (CAP) destins, plin cu nematii (GR). Spațiul aer-sînge (Sp AS) puternic destins. Lichidul de edem (LE) acumulat în special între membrana bazală (M.B.) și expansiunea citoplasmatică alveolară (VCA). Aceasta prezintă porțiuni strangulate în zonele unde s-a produs o infiltrație însemnată a membranei bazale (mărire : 5000).

Toate aceste perturbări produse de iritarea nervoasă, duc la inundarea alveolelor pulmonare cu lichid și elemente celulare din torrentul circulator. Inundarea alveolară reduce oxigenarea sîngelui care perfuzează acest teritoriu. Edemul pulmonar perturbă de asemeni ventilația diminuînd elasticitatea pulmonară. Această anoxie duce la creșterea frecvenței respiratorii, la respirație superficială datorită diminuării elasticității pulmonare. Hipoxia marcată provoacă modificări metabolice în întregul organism și în deosebi la nivelul miocardului. Se produce insuficiența ventriculară stîngă care mărește și mai mult presiunea în mica circu-

lație, întreține edemul și dacă nu se intervine se ajunge la moarte prin tulburări anoxice.

3. Embolie pulmonară experimentală

Experiențele pot fi efectuate pe câini, pisici sau iepuri.

Material necesar : masă de operație, instrumentar chirurgical obișnuit, cloraloză, aparatură de înregistrare a tensiunii arteriale, a tensiunii venoase și a respirației, oleu de parafină, seringă, kimograf, heparină, cîine, electrocardiograf.

Tehnică. Se fixează cîinele pe masa de operație și apoi se anesteziază cu cloraloză. Printr-o incizie mediană în regiunea gâtului se descoperă cele două vene jugulare externe, una din carotidele primitive și nervii pneumogastriici. Se montează dispozitivele pentru înregistrarea tensiunii arteriale și presiunii venoase. Se aplică pneumograful pe torace și se montează electrozii pentru înscrisirea electrocardiogramei. Se înregistrează pe kimograf fondul respirator, presiunea arterială și venoasă și se face înregistrarea electrocardiografică.

Se injectează în vena jugulară oleu de parafină 0,5-0,8 ml/kg. corp și se urmăresc modificările care survin. În loc de oleu de parafină mai pot fi folosite ca substanțe emboligene : suspensia apoasă de pulbere de lycopodiu 5-10 ml, 2-3 ml sulfat de bariu în soluție cloruro-sodică izotonică, 0,15-0,20 g/ml ; suspensie apoasă de bismut.

După efectuarea emboliei se practică pe fondul tulburărilor apărute o vagotomie bilaterală în 2 timpi și se urmăresc modificările ce survin.

Rezultate : introducerea oleului de parafină în vena jugulară produce o embolie pulmonară care are ca rezultat scăderea bruscă a tensiunii arteriale, creșterea tensiunii venoase, bradicardie, tahipnee. Se întâmplă uneori să apară moartea datorită intensității fenomenelor.

Vagotomia bilaterală determină revenirea tensiunii arteriale. Electrocardiograma prezintă aspecte de supraîncărcare ventriculară dreaptă (devierea axei electrice la dreapta, S profund în D_1 cu subdenivelarea de ST, T difazic sau inversat în D_2 , Q profund și T inversat în D_3 , T inversat în V_1 , V_2 și V_3).

Interpretare. Embolia pulmonară duce la obstrucția vaselor pulmonare, la stază în mica circulație și diminuarea aportului de sânge spre cordul stâng. Aceste perturbări hemodinamice survin dacă este scos din funcție 65 % din patul arterial pulmonar.

Dacă se suprimă 85 % din teritoriul vaselor pulmonare survine moartea; suprimarea unei zone mai mici de 65 % duce numai la o creștere a rezistenței vasculare pulmonare, care are ca urmare ridicarea presiunii ventriculului drept și a arterei pulmonare.

Modificările cardiovasculare care survin după producerea emboliilor mari se datoresc unei hipoxii miocardice care este consecința scăderii debitului cardiac și a presiunii aortice, precum și a unei vasoconstricții reflexe a arterelor coronare transmise prin nervul vag (reflex pulmocoronarian) sau a unei insuficiențe a circulației coronariene de întoarcere prin intermediul venelor lui Theluss în urma hipertensiunii din cavitățile drepte.

Creșterea tensiunii arteriale după secționarea pneumogastri- cului demonstrează că în producerea modificărilor tensionale un rol important revine și impulsurilor plecate de la angiorecep- torii pulmonari.

B. Explorarea funcțională a aparatului respirator

Explorarea funcțională pulmonară urmărește stabilirea diagnosticului de insuficiență respiratorie, precizarea naturii (obstructivă, restrictivă) și gradul tulburării pulmonare, cât și răsunetul pe care îl are asupra homeostaziei O_2 și CO_2 în sângele arterial (vezi schema).

Scopul principal al investigațiilor funcționale constă însă în aprecierea capacității funcționale respiratorii în afecțiunile pulmonare sau cardiace, cât și în afecțiunile extrapulmo- nare cu repercusiuni asupra aparatului respirator sau în vederea unor intervenții chirurgicale pe torace, în expertiza capacității de muncă etc.

În practică această investigație începe cu un examen de triaj al ventilației pulmonare.

(timpul de liză al cheagului din sângele integral sau din plasma integrală) sînt ușor de efectuat dar presupun un timp îndelungat pînă la citirea rezultatelor (normal peste 48 ore).

Mai sensibile și mai rapide, dar mai laborioase, sînt testele de explorare parțială a fibrinolizei :

a) Timpul de liză al cheagului format din plasmă diluată sau sânge diluat (diluția reduce concentrația inhibitorilor fibrinolizei).

Metodă : se introduce într-o eprubetă 1 ml plasmă citratată la care se adaugă 10 ml soluție tampon veronal și se agită. Se iau apoi 3 eprubete în care se pun cu o pipetă cîte 1 ml din acest amestec. Se adaugă 0,1 ml trombină, iar după coagulare se urmărește timpul de liză al cheagului. Dacă determinările se fac din sânge diluat și coagulat, aprecierea activității fibrinolitice se face prin dozarea hemoglobinei eliberate din cheagul lizat.

Valorile normale pentru sângele provenit de la om sînt de 10-12 ore. Aceste valori se scurtează mult în stările de fibrinoliză acută, liza cheagului făcîndu-se în 1-3 ore, în raport cu gravitatea bolii.

b) Timpul de liză al cheagului obținut din euglobulinele plasmatice.

O soluție slabă, reținîndu-se în precipitat numai activatorii fibrinolizei (plasminogenul, plasmina și o parte din fibrinogen). Supernatantul conține astfel pseudoglobulinele, inhibitori ai fibrinolizei, care pot fi astfel îndepărtați.

Metodă : într-un tub de centrifugă se pune 1 ml plasmă citratată, la care se adaugă 15 ml apă distilată și 0,3 ml acid acetic 1 %. Tubul se păstrează timp de 30 minute la gheață. După formarea precipitatului euglobulinic se centrifughează timp de 10' la 1000 r.p.m. Supernatantul se aruncă, iar precipitatul se dizolvă într-un volum egal cu cel plasmatic (1 ml) soluție tampon veronal cu pH 7,6. Se ia o altă eprubetă în care se pun 0,2 ml soluție euglobuline, 0,2 ml soluție tampon, 0,2 ml soluție de trombină și 0,2 ml fibrinogen soluție 0,2 % (pentru a evita eroarea dată de o eventuală hipofibrinogenemie). După coagulare se introduc eprubetele în baia de apă la 37°C, unde se mențin pînă la liza completă a cheagului de fibrină.

Valori normale la om 3-6 ore ; la cîine 30-60'.

Scurtarea timpului de liză denota o activare a fibrinolizei.

Explorarea unei tulburări de hemostază începe cu testele globale care sînt orientative și se continuă în măsura dotării laboratoarelor cu teste din ce în ce mai precise pentru fiecare etapă. Pentru depistarea alterărilor unei anumite etape este necesară folosirea a cel puțin 2-3 teste specifice.

TABEL V-Explorare orientativă în sindroamele hemoragice:

Explorarea	Vasopatii	Trombocitopatii	Coagulopatii
Proba garoului	+	+	-
Timp de sîngerare	+	+	-
Nr. trombocitelor	-	+	-
Timp de coagulare	-	-	++
Timp de protrombină	-	-	++
Fibrinogenemia	-	-	+
Trombelastrografia	-	-	++
+ valori modificate			

Capitolul VI

FIZIOPATOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

Lucrarea urmărește a prezenta unele modele experimentale precum și câteva din metodele de explorare funcțională a tulburărilor aparatului respirator.

A. Modele experimentale

Edemul pulmonar acut este o tulburare paroxistică a respirației care se caracterizează prin extravazarea în alveolele pulmonare a unei serozități bogate în albumină și elemente figurate provenite din torentul circulator pulmonar.

Importanța studiului experimental al edemului pulmonar acut este datorită frecvenței apariției acestui sindrom, ca o complicație gravă, adesea terminală a numeroase afecțiuni cardiovasculare, pulmonare, ale sistemului nervos central etc.

Cele mai multe din modelele experimentale au căutat să urmărească acțiunea dezechilibrului hemodinamic provocat prin diferite intervenții asupra cordului, vaselor mari, limfaticelor, volumului circulator. Astfel edemul pulmonar acut a fost produs în urma creerii unei insuficiențe cardiace prin :

- ligatura aortei înaintea trunchiului brahio-cefalic ;
- infarct de miocard prin ligatura coronarei ;
- insuficiența aortică prin leziuni în urma pensării sigmoidelor aortei ;
- stenoză mitrală prin îngustarea orificiului mitral cu ajutorul unui fir.

Prin aceste mecanisme, după cum a arătat și D r e n k - h a h n, crește presiunea în auriculii stîng, în venele și capilarele pulmonare.

Cînd presiunea capilară pulmonară a depășit 30 mm Hg iar presiunea ventriculară dreaptă nu este modificată, apare edemul pulmonar acut.

Alți cercetători au studiat acțiunea edematogenă produsă

prin inspir împotriva unei rezistențe, prin hiperoxie, prin gaze toxice, prin substanțe chimice.

A fost studiată de asemeni acțiunea edematogenă a leziunilor nervoase produse prin embolii cerebrale, injecții cu pudră de lycopodiu, hipertensiune intracraniană, injecții de ribrina în marea cisternă.

Un alt model experimental a fost edemul pulmonar acut adrenalinic prin injectarea i.v. sau intracerebrală, precum și edem pulmonar acut produs prin clorură de amoniu injectată intraperitoneal sau intracerebral.

1. Edemul pulmonar acut prin injecții de clorură de amoniu intraperitoneal

Metodă de lucru : la un șobolan în stare de veghe, prealabil cântărit, se injectează intraperitoneal clorură de amoniu 0,6 ml/100 g din soluția 6 %. Se notează timpul injectării, al apariției simptomelor și al morții. Se urmăresc de asemeni stetacustic modificările pulmonare.

Dacă șobolanul moare se face examenul necropsic, urmărindu-se modificările ce au survenit la nivelul pulmonilor și traheei; se cântăresc pulmonii și se determină coeficientul pulmonar.

Rezultate : după 10-15 minute șobolanul prezintă dispnee, convulsii tonice și clonice, iar la auscultație se constată prezența ralurilor bronșice. După 20-30 minute o parte din șobolani prezintă nazal eliminarea unei secreții roz, aerate, spumoase.

Autopsia animalelor decedate arată macroscopic pulmonii destinși de volum, congestivi, care crepită la palpare.

Coeficientul pulmonar prezintă valori cuprinse între 1,80-2.

Interpretare. C a m e r o n considera edemul pulmonar acut produs prin injectarea clorurii de amoniu intraperitoneal, ca un edem neurogen, de origine adrenergică putând fi prevenit prin substanțe simpaticolitice, adrenolitice, ganglioplegice.

G o t h s e g e n considera că acest model de edem este neurohemodinamic, deoarece $ClNH_4$ ar determina la început bradicardie și unele leziuni miocardice, care ulterior ar declanșa edemul pulmonar acut.

2. Edemul pulmonar acut neurogen la șobolani

Metoda de lucru. Un șobolan în stare de veghe se depilează în regiunea parietală stângă, apoi este imobilizat de un laborant astfel încât mâna dreaptă fixează trenul posterior iar mâna stângă botul. Cu ajutorul unui dispozitiv special se face o puncție în partea posterioară a regiunii parietale stângi la mijlocul distanței dintre unghiul extern al ochiului și linia mediană, injectându-se 0,1-0,2 ml din soluția de adrenalină 1 ‰. În același mod se procedează și pentru introducerea soluției de clorură de amoniu 6 ‰. La ambele animale se urmăresc modificările stării generale, durata supraviețuirii. La animalele moarte se face examenul microscopic și se determină coeficientul pulmonar.

Rezultate : la șobolanul căruia i s-a injectat adrenalină se constată apariția imediată a convulsiilor tonice și clonice, dispnee, la 2-3 minute apariția unei secreții nazale roz aerate urmată de un scurt interval de timp de moartea animalului. La animalul injectat cu clorură de amoniu aceste simptome apar la 10-15 minute și uneori sînt urmate de moartea animalului.

Examenul anatomopatologic macroscopic la ambele animale arată modificări caracteristice edemului pulmonar acut experimental. Coeficientul pulmonar este mai crescut decît în cazul edemului pulmonar acut provocat prin injecție i.v. de adrenalină sau intraperitoneală de ClNH_4 .

Interpretare : iritația produsă de injectarea adrenalinei și clorurei de amoniu în substanța cerebrală, iradiază interesînd imediat formațiile nervoase responsabile pentru menținerea normală a vasomotricității și permeabilității la nivelul pulmonilor. Se pare că acțiunea iritantă a adrenalinei sau a clorurei de amoniu introdusă în creier iradiază spre zona posterioară a hipotalamusului, către centrii simpatici vasomotori, prin intermediul cărora se provoacă alterarea permeabilității alveolo-capilare și dezechilibrul hemodinamic. Modificările permeabilității alveolo-capilare au fost puse în evidență prin diferite examene histopatologice microscopice. S-a remarcat alterarea fibrelor elastice și de reticulină precum și un important grad de depolimerizare a mucopolizaharidelor din membranele bazale și din substanța fundamentală. Prin examenul electro-

nomicroscopic nu s-au evidențiat rupturi ale structurilor care formează bariera aer-sînge (fig. 22). Ar fi vorba deci de modificări ale proceselor biologice active responsabile de menținerea permeabilității alveolocapilare și nu de leziuni destructive ale pereților alveolari.

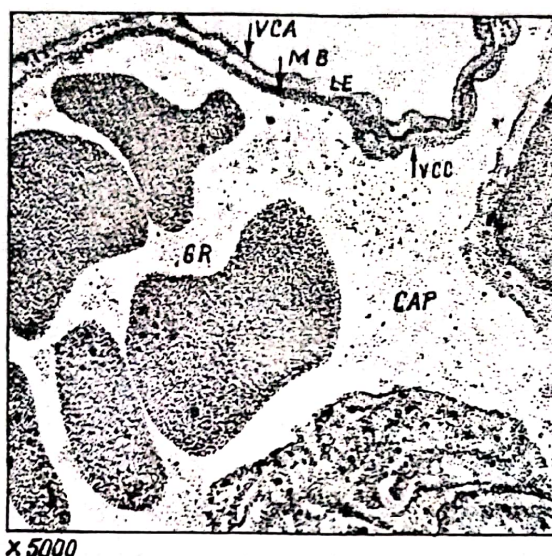


Fig. 22 - Aspectul electronmicroscopic al edemului pulmonar experimental adrenalinic.

Capilar (CAP) destins, plin cu hematii (GR). Spațiul aer-sînge (Sp AS) puternic destins. Lichidul de edem (LE) acumulat în special între membrana bazală (M.B.) și expansiunea citoplasmatică alveolară (VCA). Aceasta prezintă porțiuni strangulate în zonele unde s-a produs o infiltrație însemnată a membranei bazale (mărire : 5000).

Toate aceste perturbări produse de iritarea nervoasă, duc la inundarea alveolelor pulmonare cu lichid și elemente celulare din torentul circulator. Inundarea alveolara reduce oxigenarea sîngelui care perfuzează acest teritoriu. Edemul pulmonar perturbă de asemeni ventilația diminuînd elastanța pulmonară. Această anoxie duce la creșterea frecvenței respiratorii, la respirație superficială datorită diminuării elasticității pulmonare. Hipoxia marcată provoacă modificări metabolice în întregul organism și în deosebi la nivelul miocardului. Se produce insuficiența ventriculară stîngă care mărește și mai mult presiunea în mica circu-

lație, întreține edemul și dacă nu se intervine se ajunge la moarte prin tulburări anoxice.

3. Embolie pulmonară experimentală

Experiențele pot fi efectuate pe câini, pisici sau iepuri.

Material necesar : masă de operație, instrumentar chirurgical obișnuit, cloraloză, aparatură de înregistrare a tensiunii arteriale, a tensiunii venoase și a respirației, oleu de parafină, seringă, kimograf, heparină, cîine, electrocardiograf.

Tehnică. Se fixează cîinele pe masa de operație și apoi se anesteziază cu cloraloză. Printr-o incizie mediană în regiunea gîtului se descoperă cele două vene jugulare externe, una din carotidele primitive și nervii pneumogastriici. Se montează dispozitivele pentru înregistrarea tensiunii arteriale și presiunii venoase. Se aplică pneumograful pe torace și se montează electrozii pentru înscrisirea electrocardiogramei. Se înregistrează pe kimograf fondul respirator, presiunea arterială și venoasă și se face înregistrarea electrocardiografică.

Se injectează în vena jugulară oleu de parafină 0,5-0,8 ml/kg.corp și se urmăresc modificările care survin. În loc de oleu de parafină mai pot fi folosite ca substanțe emboligene : suspensia apoasă de pulbere de lycopodiu 5-10 ml, 2-3 ml sulfat de bariu în soluție cloruro-sodică izotonică, 0,15-0,20 g/ml ; suspensie apoasă de bismut.

După efectuarea emboliei se practică pe fondul tulburărilor apărute o vagotomie bilaterală în 2 timpi și se urmăresc modificările ce survin.

Rezultate : introducerea oleului de parafină în vena jugulară produce o embolie pulmonară care are ca rezultat scăderea bruscă a tensiunii arteriale, creșterea tensiunii venoase, bradicardie, tahipnee. Se întîmplă uneori să apară moartea datorită intensității fenomenelor.

Vagotomia bilaterală determină revenirea tensiunii arteriale. Electrocardiograma prezintă aspecte de supraîncărcare ventriculară dreaptă (devierea axei electrice la dreapta, S profund în D_1 cu subdenivelarea de ST, T difazic sau inversat în D_2 , Q profund și T inversat în D_3 , T inversat în V_1 , V_2 și V_3).

Interpretare. Embolia pulmonară duce la obstrucția vaselor pulmonare, la stază în mica circulație și diminuarea aportului de sânge spre cordul stâng. Aceste perturbări hemodinamice survin dacă este scos din funcție 65 % din patul arterial pulmonar.

Dacă se suprimă 85 % din teritoriul vaselor pulmonare survine moartea; suprimarea unei zone mai mici de 65 % duce numai la o creștere a rezistenței vasculare pulmonare, care are ca urmare ridicarea presiunii ventriculului drept și a arterei pulmonare.

Modificările cardiovasculare care survin după producerea emboliilor mari se datoresc unei hipoxii miocardice care este consecința scăderii debitului cardiac și a presiunii aortice, precum și a unei vasoconstricții reflexe a arterelor coronare transmise prin nervul vag (reflex pulmocoronarian) sau a unei insuficiențe a circulației coronariene de întoarcere prin intermediul venelor lui T h e b e s i u s în urma hipertensiunii din cavitățile drepte.

Creșterea tensiunii arteriale după secționarea pneumogastri- cului demonstrează că în producerea modificărilor tensionale un rol important revine și impulsurilor plecate de la angiorecep- torii pulmonari.

B. Explorarea funcțională a aparatului respirator

Explorarea funcțională pulmonară urmărește stabilirea diagnosticului de insuficiență respiratorie, precizarea naturii (obstructivă, restrictivă) și gradul tulburării pulmonare, cât și răsunetului pe care îl are asupra homeostaziei O_2 și CO_2 în sângele arterial (vezi schema).

Scopul principal al investigațiilor funcționale constă însă în aprecierea capacității funcționale respiratorii în afecțiunile pulmonare sau cardiace, cât și în afecțiunile extrapulmo- nare cu repercusiuni asupra aparatului respirator sau în vederea unor intervenții chirurgicale pe torace, în expertiza capacității de muncă etc.

În practică această investigație începe cu un examen de triaj al ventilației pulmonare.

VENTILATIA	Volume pulmonare statice	Capacitate vitală $\begin{Bmatrix} V_0 \\ VIR \\ VER \end{Bmatrix}$	<u>SPIROGRAFIE</u> <u>PNEUMOTAHOGRAFIE</u>
		Volum rezidual	
		Capacitate pulmonară totală	
	Debite ventilatorii	Volum de repaus DV	
		VEMS VIMS VMx(DRM)	
Distribuția intrapulmonară	Timp de amestec		
	Indice de amestec		
Mecanica ventilației:	Complianța $\begin{Bmatrix} Statică \\ Dinamică \end{Bmatrix}$	Elastanța	<u>TESTE DE COMPLIANTA</u>
		Travaliiu ventilator	
Ventilația alveolară			
DIFUZIUNEA	Capacitatea de difuziune		<u>DOZARI DE GAZE</u>
PERFUZIA	Debit sanguin pulmonar	CATERISM CARDIOVASCULAR	
	Rezistențe în circulația pulmonară Raportul ventilație/perfuzie		
Schema funcțiilor și explorării funcționale pulmonare			

Ventilația este procesul prin care se asigură refimprospătarea continuă a aerului alveolar și menținerea relativ constantă a compoziției sale, prin mobilizarea unor volume de aer din atmosferă în plămâni și eliminarea unor volume aproape echivalente la exterior.

Inregistrarea grafică a ventilației și studiul acestor volume de aer din punct de vedere cantitativ și dinamic se realizează cu ajutorul spirografului.

Spirografia, metoda cea mai des întâlnită în practică, constă în înscrisura automată și vizibilă a volumelor și debitelor ventilației. Este una din tehnicile cele mai vechi de explorare respiratorie, începuturile ei datînd de aproape 130 ani. Timp de un secol singurul aparat de referință a fost spirograful de tip "umed" cu circuit închis, cu clopot cufundat în apă, peniță inscriptoare și cu kimograf. În ultimele două decenii, larga dezvoltare a studiului de teren pentru depistarea bronhopneumopatiilor cronice obstructive, au impus fabricarea unor aparate mai ușoare, simplu de manipulat cu o citire promptă a rezultatelor. Astfel s-au impus aparatele așa zise de tip "uscat" ca Eutestul, care au avantajul că înscriu pe o cartelă de hîrtie împinsă de tambur, curba expirogramei rotite, pe care se pot citi volumele expirate în unitate de timp (VEMS), precum și capacitatea vitală (CV). Acestea sînt corectate automat la condițiile standard ale sistemului BTPS (Body Temperature, Pressure, Soft).

Pregătirea bolnavului. Pentru explorarea funcțională pulmonară se impune respectarea condițiilor bazale. Determinarea spirografică se execută de obicei dimineața pe nemîncate, sau la circa 3-4 ore de la masă, după un repaus fizic și psihic de 30 minute, fără medicație excitantă sau deprimantă a centrilor respiratori de cel puțin 24 ore.

În timpul determinării se interzice orice excitație senoră, luminoasă, etc.; se interzice intrarea în laborator a altor persoane. Bolnavul va fi instruit asupra desfășurării examenului. Se stabilesc de la început vîrsta, înălțimea și greutatea pacientului, necesare calculării valorilor ventilației teoretice, normale.

Determinările spirometrice pot fi împărțite în două mari grupe : volume statice și debite ventilatorii.

I. Volumele pulmonare statice, reprezintă indici ce îmbracă un caracter static, factorul timp nefiind luat în considerație. Acestea definesc cantitatea de aer aflat în plămâni în diferite raze ale actului respirator. Cuprind capacitatea vitală CV, cu componentele sale : volum curent V_c , volum inspirator de

TABEL VI

Factorii de conversie a volumelor gazelor de la temperatura camerei, la 37°

Temperatura camerei (C)	Factorii de conversie	Temperatura camerei (C)	Factorii de conversie
20	1,102	29	1,051
21	1,096	30	1,045
22	1,091	31	1,039
23	1,085	32	1,032
24	1,080	33	1,026
25	1,075	34	1,020
26	1,068	35	1,014
27	1,063	36	1,007
28	1,057	37	1,000

rezervă VIR și volum expirator de rezervă VER, de asemenea volumul rezidual VR, capacitatea reziduală funcțională CRF și capacitatea pulmonară totală CPT (fig. 23).

1. Capacitatea vitală CV este volumul maxim de aer ce poate fi eliminat printr-o expirație maximă completă care urmează unei inspirații maxime.

Pentru înregistrarea CV, bolnavul conectat la aparat și acomodat, execută un inspir puternic, urmat de un expir cât mai complet. Acesta permite calcularea nu numai a CV dar și a componentelor sale V_c , VIR, VER.

Calcularea CV se face prin măsurarea distanței în centi-

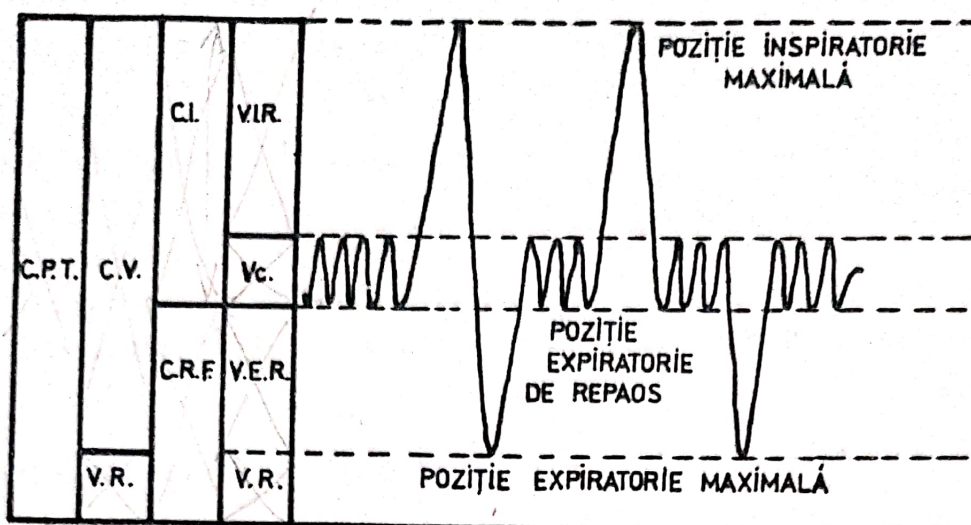


Fig. 23 - Schema volumelor pulmonare

metri între punctele limită ale inspirației și expirației, care se multiplică cu factorul de conversiune al aparatului (pentru pulmo-test, calibrarea este de 300 cmc (ml) pentru 1 cm deplasare sau 30 cmc pentru un mm deplasare a peniței). Valoarea CV se corectează cu factorul BTPS și se exprimă în mililitri sau litri (cifre absolute), sau în procente % din valoarea ideală teoretică (tabel VI).

Pentru aprecierea valorii teoretice a CV la adult s-au utilizat numeroase formule și nomograme. Parametri utilizați în calcul sînt: înălțimea în centimetri, greutatea în kilograme, suprafața corporală în metri pătrați, metabolismul bazal ideal în calorii/24 h.

Dintre acestea au avut o utilizare largă, formulele lui Antony și Baldwin - Cournand. Cele elaborate de un grup de specialiști ai Comunității Europene a Cărbunelui și Oțelului (CECO) au intrat în utilizare pe măsura verificării lor diagnostice (tabel VII).

Pentru copii formula lui Cara sau Fundeni ($CV = Sc \times K$) sînt cele mai utilizate (constanta K variază pentru băieți și fete în raport cu vîrsta).

Pentru calcularea unui parametru se înmulțește talia ridicată la cub T^3 cu coeficientul corespunzător vîrstei bolnavului pentru parametrul cercetat.

Pentru remei valorile teoretice ale CV reprezintă 80 % din cele calculate pentru bărbați. Pentru VEMS și VEMS/CV, valorile sînt aceleași ca ale bărbaților.

TABEL VII

Valorile teoretice ale unor parametri ventilatori
(Formule GECCO)

Bărbați

Vîrsta	CV/T ³	VR/T ³	CPT/T ³	100.VR/CPT	VEMS/T ³	100 VEMS
18-19	0,990	0,240	1,230	19,5	0,812	82,0
20-29	1,025	0,275	1,300	21,0	0,818	80,0
30-34	1,020	0,300	1,300	22,5	0,795	78,0
35-39	1,010	0,310	1,320	23,5	0,778	77,0
40-44	1,000	0,320	1,320	24,3	0,757	75,5
45-49	0,990	0,330	1,320	25,0	0,737	74,5
50-54	0,970	0,350	1,320	26,5	0,713	73,5
55-59	0,950	0,370	1,320	28,0	0,684	72,0
60-64	0,930	0,930	1,320	29,5	0,651	70,0

Scăderile CV sub 70 % din valorile CV teoretice la adult și sub 80 % la copii și tineri se socotesc patologice.

Scăderea CV poate fi provocată de :

- factori ce limitează expansiunea toracelui : tulburări neuromusculare, intoxicații cu barbiturice, traumatisme cranio-cerebrale, edeme sau hemoragie cerebrală, alterări ale căii aferente sau ale plăcii neuromotoare (poliomielită, pareze, paralizii sau miastenii);

- factori ce îngreunează mechanica toraco-pulmonară: deformări osoase, obezitate, afecțiuni abdominale care limitează excursiile diafragmului;

- factori ce limitează expansiunea plămînilor: procese pleurale, cardio-pericardice sau creșterea rezistenței elastice, ca în fibroză, stază pulmonară etc.

- Excluderea de parenchim pulmonar funcțional, ca în numeroase afecțiuni : T.B.C. emfizem, pneumonii, abces pulmonar etc.

2. Volumul curent Vc reprezintă volumul de gaz mobilizat în cursul unei mișcări ventilatorii obișnuite de repaus.

Pentru a se calcula Vc se trag două paralele la limitele expiratorii (A-B) și inspiratorii (C-D) de repaus ale curbei spiro-

gramei (fig. 24). Se măsoară distanța dintre cele două paralele,

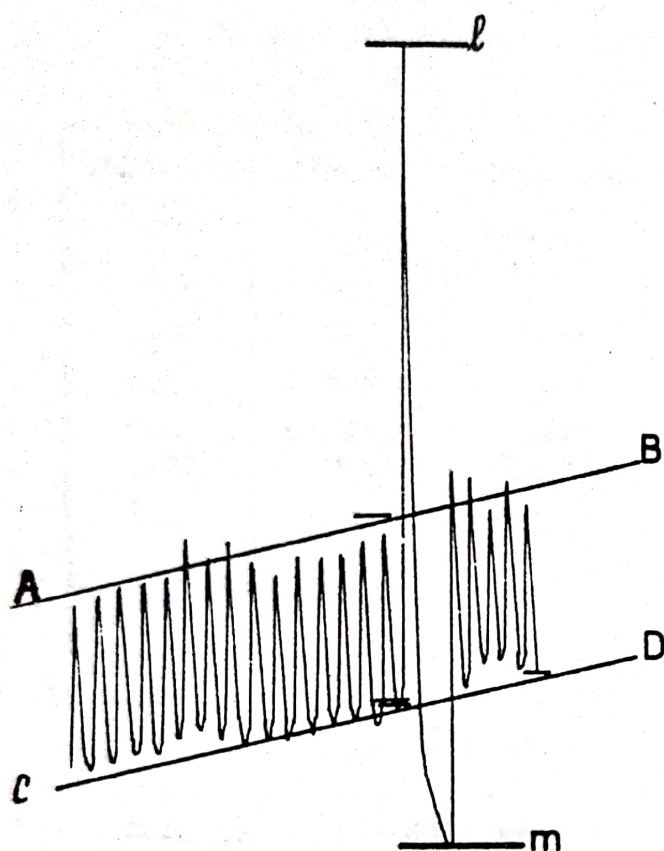


Fig. 24 - Spirograma normală

în efort, sau în inspirarea unui amestec CO_2 mai mare de 5 până la 10 %. Este scăzut în toate stările patologice ce reduc amplitudinea mișcărilor ventilatorii, tahipnee, respirație superficială însoțind sindromul de hipoventilație globală sau alveolară.

Spațiul mort reprezintă cantitatea de aer care nu participă la schimburile gazoase. Este format din două compartimente. :

- spațiul mort fix, anatomic, ce cuprinde aerul din marile căi aeriene traheobronșice (150 ml aer);

- spațiul mort variabil, fiziologic, ce cuprinde aerul din bronhiole, canale alveolare, ca și întregul volum de aer ventilat dar care nu participă la schimburile gazoase datorită alveolelor neperforate (130-200 ml aer) este mai important pentru respirație.

Dacă se scade din V_c (500 ml aer) spațiul mort fiziologic (150 ml aer), rămân disponibile pentru schimburile gazoase numai 350 ml aer.

Spațiul mort fiziologic se poate calcula după formula lui

se înmulțește cu factorul de conversiune al aparatului și apoi cu factorul de corecție BTPS. Volumul curent se exprimă în mililitri sau în procente din CV reală.

În general, la adulți, în condițiile ventilației de repaus V_c măsoară în medie 500 ml, cu variații în funcție de subiect (vîrstă, talie, sex) și cu limite extrem de mari (350-600 ml). El reprezintă în medie 15 % din CV reală cu limite între 12 și 17,5 %.

La copii, volumul curent crește cu vîrsta, la nou născut, reprezentînd circa 15-20 ml, iar la adolescenți atîngînd 450-650 ml.

V_c poate crește pînă la 50 % din CV în ventilație maximă,

$$\text{Bohr} = V_0 \times \frac{O_2 \text{ expirat} - O_2 \text{ alveolar}}{O_2 \text{ inspirat} - O_2 \text{ alveolar.}}$$

Valorile spațiului mort cresc în emfizemul pulmonar, stenoze bronșice, caverne tbc mari și scad în obstrucțiile bronșice complete, atelectazii.

3. Volumul inspirator de rezervă - VIR- reprezintă volumul de aer care mai poate pătrunde în plămâni în cursul unei inspirații maxime, plecând de la nivelul inspirator de repaus; el reprezintă circa 60 % din CV reală la adulți, modificându-și valoarea absolută și procentuală în funcție de poziția ventilatorie și de modificările celorlalte fracțiuni ale CV.

La copiii (8-15 ani) valorile sînt cuprinse între 870 și 3.080 ml, reprezentînd în medie 52-60 % din CV teoretică (pe grupe de vîrstă).

În general, VIR nu are valoare interpretativă deosebită; în domeniul acestui volum se înscriu obișnuit amplitudinile volumetrice de efort sau compensare ventilatorie (în condiții patologice).

Determinarea spirografică se face măsurîndu-se în milimetri distanța dintre poziția inspiratorie de repaus (A-B) și poziția inspiratorie maximă de pe curba CV. Cifra găsită se multiplică cu factorul de conversiune al aparatului (300 ml) și se corectează apoi la BTPS (fig. 24).

4. Volumul expirator de rezervă - VER -, reprezintă volumul de gaz care mai poate fi eliminat din plămîni printr-o expirație maximă, care urmează după expirația de repaus. Exprimarea curentă se face în cifre absolute sau procentuale, valorile fiind cuprinse la adult între 600-2000 ml (media 1200 ml) și respectiv 28-31 % din CV reală.

VER este mai mic în clinostatism (21 % CV) decît în ortostatism sau așezat (34 %). Creșterea raportului a fost găsită în maladii obstructive bronhopulmonare, în dureri toracice, afecțiuni pleurale etc. Ca parametru singular, VER nu are valoare diagnostică și în multe afecțiuni exteriorizarea lui spirografică este dificilă.

Determinarea spirografică a VER și calcularea sa se face în același mod cu cea a VIR.

5. Capacitatea inspiratorie - CI - reprezintă suma dintre VC și VIR adică volumul de aer care pătrunde în plămîn, la trecerea de la poziția expiratorie de repaus la cea inspiratorie maximă.

CI se determină și se calculează după același procedeu descris la volumele componente, reprezentînd circa 75 % din CV reală. În studiile volumetrice pulmonare dat fiind variabilitatea fiziologică mare a VIR și VC, se utilizează mai frecvent CI pentru interpretare și exprimare.

6. Volumul rezidual - VR, - este cantitatea de aer nemobilizabilă, care rămîne în plămîn la sfîrșitul unei expirații forțate. Se determină indirect, prin inspirarea unui amestec de aer cu o cantitate definită de gaz străin inert (heliu, hidrogen). Măsurarea concentrației acestuia în aerul expirat se face cu ajutorul unui analizor de gaze termoelectric KNIPPING, intercalat în circuit.

Determinarea VR permite obiectivizarea și clasificarea stadială a emfizemului, aprecierea gravității acestuia și a evoluției dacă determinările se repetă în timp.

Un emfizem ușor (stadiu I)	= VR 25-35 % din CPT
Un emfizem mediu (stadiu II)	= VR 35-45 % din CPT
Un emfizem avansat (stadiu III)	= VR 45-55 % din CPT
Un emfizem grav (stadiu IV)	= VR peste 55 % din CPT

În afecțiunile restrictive VR poate fi scăzut.

7. Cunoșcîndu-se volumul rezidual, se poate calcula capacitatea reziduală funcțională - CRF -, care este formată din volumul expirator de rezervă - V_{ER} +, volumul rezidual VR.

Capacitatea reziduală - CR - este volumul de gaz restant în plămîn în poziție de repaus expirator.

Determinarea CRF se face astfel : după un expir forțat, se pune bolnavul să respire într-un spirometru al cărui volum și concentrație în heliu sînt cunoscute. După cîteva minute, se calculează din nou în această atmosferă concentrația în heliu. După gradul de diluție față de valorile inițiale se poate socoti capacitatea reziduală funcțională.

În condiții normale, volumul rezidual funcțional permite un amestec omogen în aproximativ 2 minute, adică în 20-25 mișcări respiratorii. Se realizează astfel o omogenizare în proporție de 95 %.

La bolnavii emfizematoși, la care volumul de aer este crescut, cât și la bolnavii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, datorită inegalității de distribuție a aerului în diferitele teritorii ale parenchimului pulmonar, timpul de omogenizare este mai mare și necesită un număr de 150 sau mai multe mișcări respiratorii.

8. Capacitatea pulmonară totală - (CPT este volumul de aer ce poate fi conținut în plămâni la sfârșitul unei inspirații maxime. Ea însumează capacitatea vitală și volumul rezidual, respectiv $CPT = CV + VR$).

Normal CPT variază între 3500-6500 ml aer la adult. Calcularea CPT teoretic, CPT_t , se poate efectua după diferite formule, propuse de diverși autori.

După ANTHONY : $CPT_t = CV_t \times 1,32$

După BALDWIN și COURNAND :

- pentru bărbat $CPT_t = 36,2 - (0,06 \times \text{vîrstă}) \times \text{tală în cm}$

- pentru femeie $CPT_t = 28,6 - (0,06 \times \text{vîrstă}) \times \text{tală în cm}$

În practică CPT_t se calculează după tabele CECO.

La normali CPT variază cu $\pm 15-20\%$ din CPT_t . Variațiile CPT depind de variațiile componentelor sale, în special de cele ale CV. Astfel CPT este mai mare la atleți. Ea scade în procesele restrictive.

În mod normal raportul dintre VR și CPT variază între 19-30 % în funcție de vîrstă, fiind în medie 25 % din CPT. Creșterea VR peste valorile teoretice (găsite în tabelele CECO) și a raportului VR/CT peste 35 % este patologică și indică hiperinflația pulmonară caracteristică emfizemului pulmonar.

Determinarea CPT este utilă în clinică deoarece întărește informațiile date de alterările volumelor componente. În fibrozele interstițiale incipiente în care capacitatea vitală nu apare redusă sub limita inferioară a variațiilor normale, o reducere a CPT semnalează existența unui sindrom restrictiv care nu poate fi sesizat numai prin determinarea CV.

II. Debitele ventilatorii sînt indici care caracterizează debitul de aer care trece prin căile respiratorii. Ei se caracterizează prin valoarea medie a aerului pe unitatea de timp : debitul ventilator/minut, debitul ventilator

de repaus și debitele de efort care sînt volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) și debitul respirator maxim (DRM), numit și ventilația maximă (VMx).

1. Debitul ventilator/minut, DV, numit volum ventilator de repaus este volumul de gaz ventilat într-un minut, în condiții de repaus fizic, pe nemîncate și echilibru termo-dinamic.

Calcularea ventilației de repaus, DV, în condițiile spi-rografiei se face prin multiplicarea Vc cu frecvența medie/minut.

Frecvența respiratorie se exprimă în număr de cicluri ventilatorii pe minut. La adult se situează între 12-15, la copii (8-16 ani) între 14-18 respirații pe minut.

Determinarea frecvenței se efectuează pe spirograma înre-gistrată obișnuit, la o viteză de derulare a hîrtiei, de 60 mm pe minut. Creșterea frecvenței peste cîrrele medii se traduce ca ta-hipnee, iar scăderea ca bradipnee.

Ventilația de repaus variază în limite largi la individul normal.

Un adult ventilează în condiții bazale 5-8 litri/minut, utilizînd un Vc de 400-700 ml, la o frecvență de 12-15 cicluri pe minut.

La copii valorile ventilației variază, la sugar între 440-1780 ml, iar la vîrste mai mari, de la 3 litri pînă la 8,8 litri la vîrsta de 18 ani.

Creșterea ventilației de repaus se realizează prin crește-rea volumului curent sau a frecvenței. În general bolnavii cu afec-țiuni pulmonare realizează compensarea ventilatorie pe seama creș-terii Vc, care realizînd o distribuție mai eficace a aerului gene-rează o îmbunătățire a ventilației alveolare.

În condițiile micșorării Vc, debitul ventilator de repaus DV poate să rămînă normal, prin creșterea frecvenței respiratorii. Creșterea frecvenței însă, mărește spațiul mort și are efect neravo-rabil asupra ventilației alveolare. Creșterea DV reprezintă un me-canism de compresare în toate tulburările funcționale a pulmonului.

Scăderea apare în special în condițiile fiziopatologice care limitează mișcările ventilatorii.

Cunoscînd DV prezintă o importanță clinică mai mare ca a CV sau a volumelor pulmonare statice. DV poate să nu se altereze, chiar dacă Vc este scăzut, deoarece intervine tahipneea.

2. Volum expirator maxim pe secundă, VEMS, este volumul maxim de aer care poate fi eliminat din plămâni în prima secundă a unei expirații rapide, forțate și maxime, care urmează unei inspirații maxime. Valoarea VEMS indică modul în care este utilizată capacitatea vitală și depinde de permeabilitatea bronșică, elasticitatea pulmonară și toracică, precum și de musculatura respiratorie. VEMS-ul exprimă capacitatea sau limita de adaptare la efort a bolnavului, motiv pentru care unii autori l-au denumit capacitate pulmonară utilizabilă la efort (Popper, Bercea).

Inregistrarea se efectuează cu o putere de derulare mare a hîrtiei (2 cm/sec). I se explică subiectului tehnica de determinare, efectuează un inspir maxim, apoi își ține aerul inspirat (apnee scurtă), după care i se comandă un expir cu maximum de intensitate și viteză. În acest moment se imprimă hîrtiei o viteză de derulare 2 cm/sec. Proba se repetă de 3-4 ori intercalînd între probe o perioadă de odihnă; se alege proba cea mai mare (fig. 25).

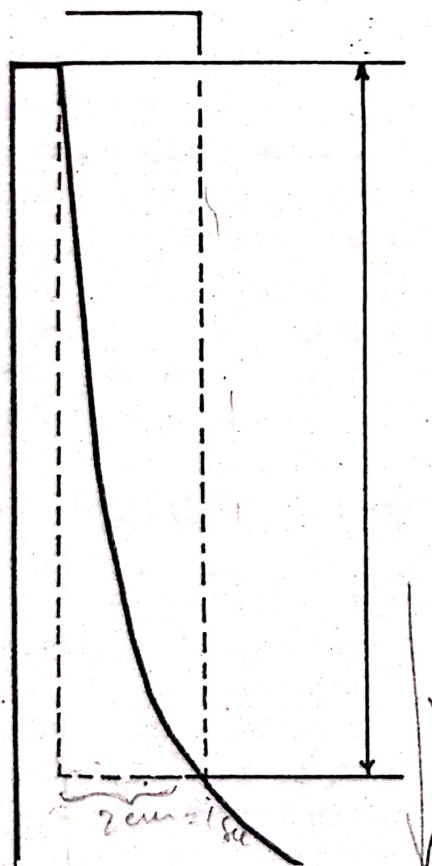


Fig. 25 - Inregistrarea și calculul VEMS

Pentru calcularea VEMS-ului se coboară o perpendiculară din punctul ce marchează începutul expirului. Apoi se determină pe curba expiratorie punctul situat la o secundă (respectiv la 2 cm, în funcție de derularea cilindrului) de această verticală. Numărul de milimetri cuprins între acest punct și maximum inspirului se multiplică cu coeficientul de conversie al aparatului (1 mm = 30 ml) și apoi se corectează cu BTPS.

Valorile absolute ale VEMS-ului variază atât la adult cît și la copil, în funcție de vîrstă, talie și sex. La adult se situează între limite extrem de largi (1600-4600 ml), cu o medie în jur de 3600 ml; la copii peste 5 ani, variază între 990-4150 ml, cu o medie de 2000 ml.

Valoarea VEMS-ului teoretic, ideal, $VEMS_t$ este mai importantă, aceasta poate fi calculată după următoarele formule :

- femei = $(0,028 \times \text{talie}) - (0,021 \times \text{vîrsta}) - 0,867$
- bărbați = $(0,037 \times \text{talie}) - (0,028 \times \text{vîrsta}) - 1,58$

Uneori, raportarea VEMS actual la $VEMS_t$ poate fi mai concludentă decît raportarea lui la CV actuală, în special atunci cînd CV este mult diminuată.

VEMS-ul se exprimă în procente din valoare CV reală actuală după formula : $VEMS \times 100/CV$.

Cunoscut sub numele de indice TIFFNEAU (indice de permeabilitate bronșică și elasticitate alveolară), raportul $VEMS \times 100/CV$, este normal între 70-85 % din CV la adulți, în timp ce la copii cifra depășește 80 % din CV.

Valorile VEMS depind de CV și de permeabilitatea căilor bronșice, existînd o relație directă între valoarea CV și cea a VEMS-ului. Poate scădea paralel cu CV, din aceleași cauze care reduc CV (restricții pulmonare) situație în care indicele Tiffeneau nu reflectă fidel starea permeabilităților bronhice (fals normal) sau se poate micșora independent de CV, în obstrucții bronhopulmonare (reducerea permeabilității bronhice, pierderea elasticității pulmonare), determinînd reducerea raportului $VEMS \times 100/CV$.

Scăderea raportului sub 50 % este expresia unui emfizem obstructiv și sub 40 %, poate fi semnul indirect al unei hipoventilații alveolare (insuficiență respiratorie pneumogenă cu hipercapnee) dacă și valoarea sa absolută se situează sub 1200 ml.

Scăderea valorilor VEMS-ului sub 1000 ml (adult) arată o disfuncție ventilatorie obstructivă severă.

3. Volum inspirator maxim pe secundă - VIMS - este volumul de aer care poate fi introdus în plămîn în prima secundă a inspirației maxime și rapide care urmează unei expirații maxime.

Adultul normal își inspiră în prima secundă întreaga CV.

Reducerea VIMS disproporționat față de CV se întâlnește în stenozele laringo-traheale de tip fix sau de tip variabil, extra-toracic.

4. Ventilația maximă - V.Mx. - sinonimă cu DRM debit respirator maxim sau capacitate respiratorie maximă, CRM, reprezintă cantitatea

tatea maximă de aer ce poate fi mobilizată într-un minut, în cursul unor respirații cât mai profunde și mai rapide posibile. Astfel se face înregistrarea V.Mx. directe sau reale, prin metode în circuit închis (spirografice), rugînd subiectul să inspire și să expire rapid și forțat timp de 15 secunde.

Calcularea DRM înregistrate prin metoda directă se realizează prin tragerea a două paralele la limitele expiratorii și inspiratorii ale volumelor deplasate și înscrise în timpul celor 15 secunde. Apoi se măsoară distanța dintre aceste două paralele în milimetri, se înmulțesc cu factorul spirografului ($1 \text{ mm} = 30 \text{ ml}$) și cu frecvența pe minut, după care se corectează cu BTPS.

Calcularea DRM reale, actuale, prin metoda indirectă, se face prin multiplicarea VEMS-ului (valoarea absolută) cu 30, pentru adulți pînă la 50 ani.

Peste vîrsta de 50 ani se înmulțește cu 24, iar la copii între 6-15 ani, valoarea VEMS se multiplică cu 37.

DRM se exprimă în litri/minut și procente din valoarea ideală, teoretică. Normal la bărbați $\text{DRM} = 80-160 \text{ l/min.}$, iar la femei $60-120 \text{ l/min.}$

Valorile ideale teoretice - DRM_t - se calculează utilizînd numeroase formule. Toate formulele utilizează pentru aprecierea DRM_t , CV teoretică multiplicată cu un factor variabil cu vîrsta în funcție de frecvența ventilatorie optimă. Astfel pentru adulții tineri (20-50 ani) CV_t se înmulțește cu 24, iar peste 50 ani, CV_t se multiplică cu 20. Pentru copii între 7-14 ani, se multiplică cu factorul 37.

DRM reprezintă un test ce informează atît asupra calității pompei toracopulmonare (permeabilitate bronșică și elasticitate alveolară), cît și asupra volumului de gaz mobilizat - CV - permițînd aprecierea rezervei ventilatorii a individului.

V.Mx. poate să scadă prin :

- reducerea CV, în disfuncție ventilatorie restrictivă;
- scăderea raportului $\text{VEMS} \times 100/\text{CV}$ în disfuncție ventilatorie obstructivă;
- ambele mecanisme în disfuncția ventilatorie mixtă.

Cu ajutorul spirogramei se mai pot determina și o serie de teste alveolo-capilare. Înregistrarea simultană a consumului de oxigen pe minut, permite determinarea deficitului spirografic în O_2 , cât și calcularea a 2 indici, care dau relații asupra eficienței ventilației.

1. Ecivalentul respirator al O_2 , ER, este raportul între ventilația pe minut și consumul de O_2 /min.. ER, indică numărul de litri de aer necesari pentru o priză de oxigen de 100 ml. Normal sînt necesari 2,8 l aer/100 ml O_2 . Creșterea peste 3 litri aer/100 ml O_2 indică o ventilație deficitară, dispnee.

2. Coeficientul de utilizare al O_2 , CU, este raportul invers al ER, între consumul de oxigen și ventilație; indică, cantitatea de oxigen în cmc reținut de sîngele capilar pulmonar din fiecare litru de aer ventilat. Normal sînt reținuți 34-48 cmc de oxigen/l aer.

CU crește la efort, pentru menținerea constantă a concentrației gazelor alveolare.

Creșterea acestui coeficient reprezintă un mecanism de compensare în diferite forme de hipoxie (hipoxică, anemică, stagnanță).

CU scade concomitent cu scăderea capacității de difuziune prin membrane alveolo-capilară.

PROBELE FARMACODINAMICE

Sînt teste care permit evidențierea hiperreactivității musculaturii bronșice, și bronhoconstricția.

În clinică, spasmul bronșic este cauza frecventă a insuficiențelor ventilatorii obstructive, ca în bronșitele cronice spastice, în unele forme de emfizem pulmonar, dar mai ales în astmul bronșic.

Criza de astm apare ca o consecință a :

- stării de alergie pulmonară la un antigen oarecare, care inhalat în cantitate suficientă, provoacă apariția mediatorilor cu activitate bronhoconstrictivă ;
- excitabilității anormale a erectorilor pulmonari față de mediatorii normali (acetilcolina), sau patologici (histamina);
- hiperexcitabilității receptorilor senzitivi.

În acest sens putem spune că unei reacții specifice anti-gen-anticorp îi urmează o reacție nespecifică, ce poate fi determinată indirect prin probe spiromografice. Mecanismele ce declanșează fenomenele bronhospastice, manifeste sau latente, pot fi cercetate prin spiromografie, cu ajutorul testelor farmacodinamice bronhomotorii.

Probele farmacodinamice la substanțe bronhoconstrictoare (acetilcolină, histamină), ori bronhodilatatoare (în general beta adrenergice) urmăresc să pună în evidență la indivizii asimptomatici o eventuală hiperreactivitate a mușchiului bronhio neted, care în anumite condiții poate provoca obstrucția căilor aeriene (ca de exemplu în astmul bronșic), ori să releve rolul jucat de spasmul musculaturii bronșice într-un sindrom obstructiv constituit (ca de exemplu în bronhopneumopatia cronică obstructivă).

În afară de aceste substanțe sînt folosiți și diverși alergenii pentru precizarea etiopatogeniei diverselor sindroame bronhospastice.

Efectul bronhomotor este apreciat cel mai frecvent pe baza modificărilor VEMS-ului indusă de substanța administrată sub formă de aerosoli. Condiția necesară este ca nebulizatorul să emită particule dispersate cu diametrul de 2,6 microni, care pătrund și rămîn în conductele aeriene mici.

Testul cu acetilcolină. Administrarea soluției de acetilcolină se face cu ajutorul unui aparat de aerosoli care furnizează 0,15 ml din soluția 1 %, în interval de 30 secunde, după care bolnavul este pus să execute din nou VEMS-ul. Obiectivizarea bronhospamului se face prin scăderea VEMS cu peste 20 % față de înregistrarea anterioară (VEMS inițial < 2500 ml) sau cu peste 10 % (VEMS inițial > 2500 ml), răspunsul fiind socotit pozitiv. Imediat se administrează subiectului un bronhodilatator pentru a evita instalarea unui bronhospasm intens, mai ales la bolnavii cu diagnosticul probabil de astm bronșic.

Dacă proba nu este pozitivă, se poate repetă inhalarea de aerosoli însă nu mai mult de 30 secunde.

Testul este util în toate cazurile în care nu există tulburări obstructive manifeste, sau în expertiza capacității de muncă.

Nu se indică acest test la bolnavii obstructivi avansați,

cu VEMS sub 1200 ml. Se impune supravegherea continuă chiar a subiectului normal în timpul probei pentru a preveni eventuala apariție a insuficienței respiratorii.

Testul cu alergeni

Constă din administrarea sub formă de aerosoli a unor alergeni (pelen, praf de casă), depistați prin reacții tegumentare. Apariția unui spasm bronșic obiectivizat prin scăderea VEMS, atestă hipersensibilizarea la acest alergen. Testul este util pentru demonstrarea etiologiei alergice a unui astm, pentru depistarea alergenu-
lui sau alergenilor și urmărirea efectului tratamentului desensibilizant.

Testul cu derivați ai adrenalinei

După determinarea VEMS-ului bolnavul va face aerosoli timp de 3 minute cu 2 ml (1,5-2 ml substanță activă) novedrin sau bronhedilatin. La 15 minute de la terminarea aerosolilor se va repeta VEMS-ul. Dacă acesta crește cu peste 20 % față de VEMS-ul anterior proba este considerată pozitivă.

Acest test se aplică în cazurile în care înainte de probă se găsește VEMS-ul scăzut sub 1200 ml adică în diagnosticul astmului bronșic, al bronșitei cronice, sau pentru a se aprecia în ce măsură tulburarea obstructivă este sau nu reversibilă. De asemenea are indicație majoră în diagnosticul unor componente bronhospastice din unele afecțiuni pulmonare (enfizem etc.). Testul pozitiv indică necesitatea tratamentului bronhodilatator.

Disfuncțiile ventilatorii externe

Modificarea valorilor volumelor pulmonare și a debitelor maxime, exprimate în procente față de valorile teoretice sau în relație reciprocă, conturează trei tipuri de disfuncții ventilatorii externe : obstructivă, restrictivă și mixtă (fig. 26).

Disfuncția ventilatorie obstructivă, se caracterizează prin:

- scăderea debitelor maxime: VEMS scăzut sub valorile teoretice, $VEMS \times 100 / CV$ sub 70 %, DRM sub 80 % din valorile teoretice;
- modificarea repartiției volumelor pulmonare : creșterea VR, creșterea raportului VR/CPT peste 35 %. CV poate fi normală sau ușor scăzută, dar întotdeauna scade mai puțin decât DRM.

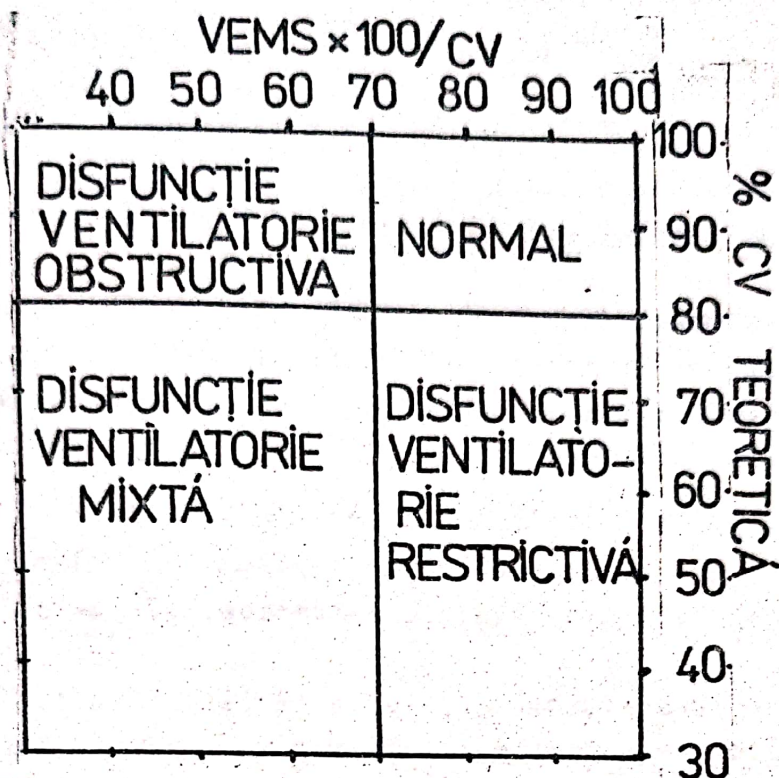


Fig. 26 - Tipuri de disfuncții ventilatorii externe

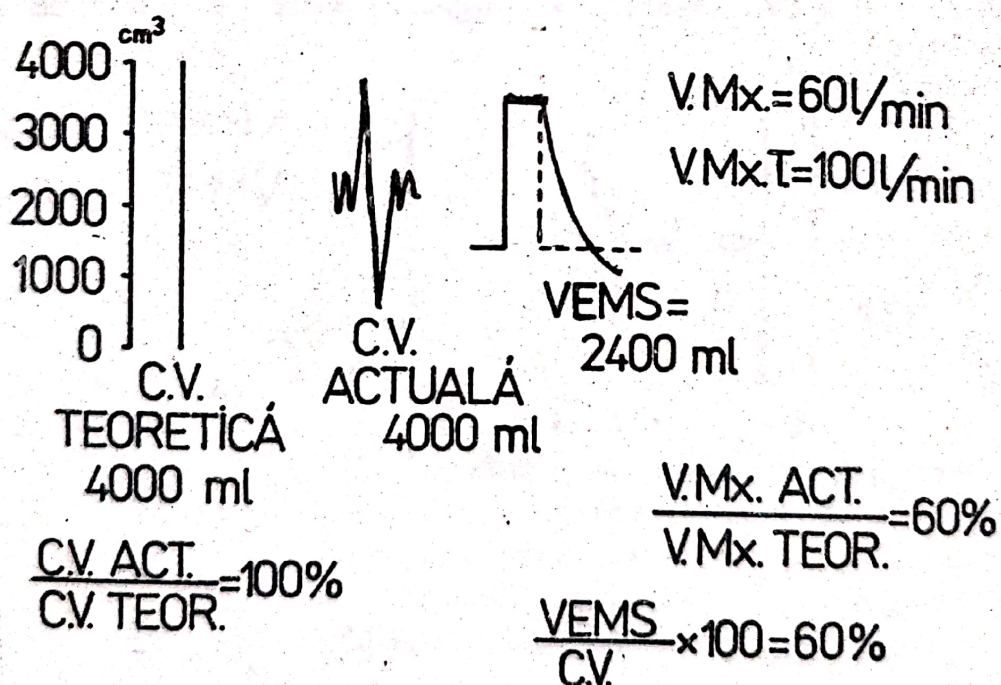


Fig. 27 - Disfuncție ventilatorie obstructivă bronhospastică

Aspectul spirogramei este modificat prin încetinirea expirației.

În disfuncția obstructivă cu componentă funcțională (spasm) VEMS-ul scade după aerosoli cu acetilcolină. Este o tulburare respiratorie greu suportată de bolnav, comparându-se cu dispnee de tip expirator.

Disfuncțiile de tip obstructiv survin în afecțiunile pulmonare care evoluează cu obstrucții funcționale (spastice) sau organice ale căilor respiratorii (astm, bronșită cronică, emfizem bronho-spastic) (fig. 27).

Disfuncția ventilatorie restrictivă se caracterizează prin:

- scăderea cantitativă a volumelor pulmonare; CV și OPT, scăzute sub 70 % din valorile teoretice; VR poate fi scăzut sau normal;

- conservarea relativă a debitelor maxime: VEMS scade proporțional cu capacitatea vitală, raportul $VEMS \times 100 / CV$ menținându-se normal (peste 70 %);

- DRM scade sub 70 % din valorile teoretice numai la scăderi mari ale CV. Aspectul spirogramei este calitativ normal datorită

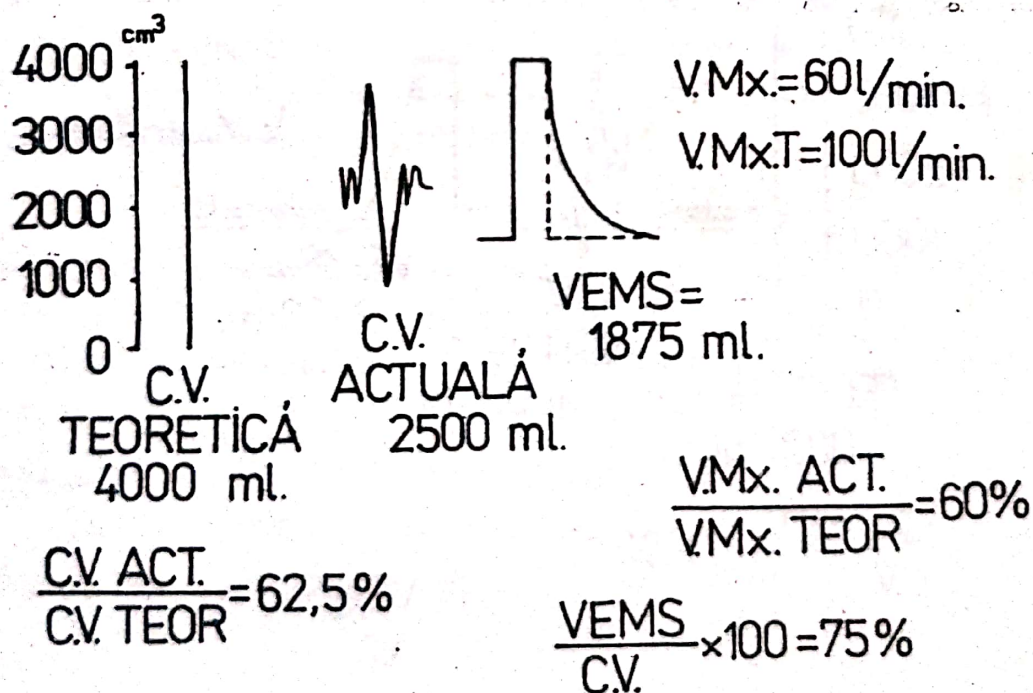


Fig. 28 - Disfuncție ventilatorie restrictivă

raportului normal dintre inspirație și expirație. Disfuncțiile de tip restrictiv se datoresc scăderii din funcție a unei porțiuni mai mult sau mai puțin întinse de parenchim pulmonar prin procese destructive pulmonare (tuberculoză pulmonară, scleroze și fibroze) după exereze pulmonare, stenoză a unei bronșii principale, compresii (pneumotorax, revărsate pleurale etc.) și în afecțiunile toracice (paralizii, cifoscolioze)(fig. 28).

Disfuncția ventilatorie mixtă intrunește caracteristicile ambelor sindroame :

- scăderea volumelor pulmonare (CV, CPT);
- scăderea debitelor (VEMS-ul mai scăzut decât CV, iar raportul $VEMS \times 100 / CV$ sub 40 %; DRM diminuată sub 30 % din valoarea teoretică). Acest tip de disfuncție apare în acele afecțiuni în care reducerea parenchimului pulmonar funcțional se asociază cu obstrucții ale căilor respiratorii. Tulburarea este greu compensată, și se însoțește de obicei de insuficiență respiratorie (hipoxemie).

Disfuncția de tip mixt o întâlnim în emfizem avansat, fibroză pulmonară extinsă, silicoză avansată sau în asocierea bronșitei cronice la o tuberculoză pulmonară.

X

X X

Deși spirografia oferă un aspect fragmentat al funcției ventilatorii, constituie totuși prin simplitate și accesibilitate o metodă valoroasă în explorare de rutină a ventilației pulmonare.

La bolnavii cu disfuncții ventilatorii severe precum și în pregătirile pentru intervenții chirurgicale pe torace, se recurge însă la o serie de explorări complementare ale funcției pulmonare.

Explorările complementare cercetează mecanica ventilației, ventilația alveolară, constantele singelui arterial și presiunea sanguină în mica circulație. Deosebit de utilă pentru o bună apreciere a funcției respective este proba de efort ergometric

- ergospirometria.

Mecanica ventilației

Studiul mecanicii ventilației se face prin măsurarea complianței pulmonare, a rezistenței dinamice și a travaliului ventilator.

În timpul inspirației, acțiunea musculară mărește diametrele cutiei toracice, producând expansiunea conținutului gazos alveolar. Forței mușchilor respiratori i se opun numeroase forțe de rezistență : rezistența țesuturilor elastice a plămînilor și toracelui și rezistenței opuse de căile trahee-bronșice curentului gazos ventilator.

Rezultanta forțelor antagoniste ale distensiei toracice și ale elasticității pulmonare se numește compliance. Determinarea complianței se face prin măsurarea presiunii intrapulmonare în timpul inspirației maxime și raportarea la variația de volum a toracelui.

Compliance reprezintă variația volumului pulmonar pentru o modificare a presiunii pleurale egală cu unitatea. Ea ne informează asupra rezistenței țesuturilor pulmonare la expansiune.

Presiunea intrapulmonară este egală cu cea esofagiană și se măsoară cu ajutorul unei sonde cu balon, introduse intraesofagian, în două stări diferite de distensie pulmonară.

Unii autori preferă măsurarea raportului invers, care exprimă variațiile de presiune necesare producerii variației de volum de o unitate (1 litru). Acest raport definit elastanța pulmonară, evocă mai direct decât complianța rezistențele elastice ale țesutului pulmonar.

Pentru determinarea complianței și elastanței se utilizează aparatul denumit "Compliance test".

Compliance scade în edemul pulmonar, bolile pulmonare restrictive, deformării toracice, scăderea ei, traducînd o creștere a rezistenței elastice a plămînilor.

Creșterea complianței apare în emfizemul pulmonar.

Travaliul ventilator, lucru mecanic ,L, este cantitatea de muncă efectuată de mușchii respiratori în cursul actului respirator. Valorile normale de repaus sînt de 0,5 kgm/minut, mărindu-se odată cu ventilația. În cursul unor rezistențe respiratorii crescute,

travaliul ventilator crește, dar randamentul respirator suferă, deoarece o mare parte a oxigenului este consumată de musculatura respiratorie.

Prin aceste determinări se aduc precizări importante asupra calităților structurale ale aparatului toracopulmonar și se pot elucida unele manifestări de ordin fiziopatologic (boala micilor căi aeriene).

Ventilația alveolară

La nivelul alveolelor se petrec schimbările de gaze între aer și sângele venos al capilarelor pulmonare.

Ventilația alveolară este diferența dintre ventilația globală și ventilația spațiului mort fiziologic; reprezintă de fapt cantitatea de aer alveolar care asigură schimbările cu sângele capilar venos. Valoarea normală a ventilației alveolare este de 70-75 % din ventilația globală.

Determinarea se face după metoda clearancelui alveolar, după care ventilația alveolară este cantitatea de gaz care epurează într-un minut în zona de schimb aer/sânge CO₂-ul alveolar. Normal valorile sînt de 2,5 ± 0,5 l/min./mp suprafață corporală.

Scăderea ventilației alveolare se poate produce fie în urma reducerii debitului ventilator pe minut (prin reducerea frecvenței mișcărilor respiratorii sau a volumului curent), fie prin creșterea spațiului mort.

Difuziunea alveolo-capilară

Testul de difuziune a O₂ și CO₂ permite aprecierea capacității de difuziune a gazelor prin membrana alveolo-capilară. Testul de difuziune a O₂ studiază cantitatea de O₂ care difuzează într-un minut prin membrana alveolo-capilară. Normal este de 15-20 cc O₂/minut.

Capacitatea de difuziune se reduce în scleroze pulmonare (silicoze, sarcoidoze), emfizem pulmonar sau în leziuni vasculare. În cazul îngroșării membranei alveolo-capilare suferă în primul rînd difuziunea O₂. Retenția consecutivă de CO₂ se observă practic foarte rar, CO₂ fiind mult mai difuzibil ca O₂.

Determinarea difuziunii gazelor prezintă interes în afecțiunile însoțite de bloc alveolo-capilar, în afecțiunile care re-

duc patul vascular, reducând timpul de contact sau suprafața de hematoză, în cele care modifică volumul sanguin sau conținutul de hemoglobină.

Circulația pulmonară

Explorarea circulației pulmonare se efectuează prin cateterismul cordului drept și al vaselor pulmonare. Cateterismul oferă multiple posibilități de informare funcțională, prin determinarea presiunilor din cavități și vase, a compoziției gazelor, a rezistențelor vasculare pulmonare și a travaliului ventilator.

Unul din factorii principali care influențează tonusul vaselor pulmonare este presiunea gazelor alveolare. Hipoventilația cu scăderea presiunii parțiale a O_2 în aerul alveolar și creșterea presiunii parțiale a CO_2 este însoțită de o constricție reflexă a vaselor mici pulmonare, cu creșterea presiunii în mica circulație.

Acest tip de hipertonie poate să apară în emfizem, astm, bronșită spastică, bronșiectazii, deformări toracice mari și cedează dacă bolnavul respiră oxigen.

Al doilea tip de hipertensiune pulmonară este hipertensiunea fixă, datorită reducerii patului capilar și creșterii consecutive a vitezei de circulație. Această hipertensiune nu cedează dacă se respiră oxigen.

Măsurarea presiunilor parțiale ale O_2 și CO_2 din sângele arterial constituie un test important de apreciere a randamentului final și a eficienței funcției pulmonare.

Pentru analiza oxigenului se utilizează metoda fizică bazată pe principiul variațiilor de culoare a sângelui examinat în lumina roșie și infraroșii.

Metoda folosită este oximetria care, se bazează pe proprietatea hemoglobinei de a absorbi lumina din sectorul roșu al spectrului, de câteva ori mai mult decât oxihemoglobina. Determinarea se poate face direct folosind cuve speciale în care se introduce sângele recoltat dintr-o arteră periferică, sau indirect prin transluminarea pavilionului urechii.

Pentru metoda indirectă la oximetru, se folosește o pieșă auriculară care se fixează în partea superioară a pavilionului

urechii, în așa fel încât, sursa de lumină să vină în contact cu fața internă a pavilionului. În prealabil pentru ca în capilarele pavilionului să fie sînge arterializat, se realizează o hiperemie a pavilionului, cu ajutorul unui vazodilatator puternic și cu efect rapid. Se deschide aparatul și se așteaptă 15 minute pînă se egalează temperatura piesei auriculare și a urechii.

Razele de lumină de pe piesa auriculară trec prin pavilionul urechii, apoi sînt recepționate de către celulele fotoelectrice care transmit la galvanometru variațiile de curent produse, iar acul indicator ce se mișcă în fața unui ecran, va arăta în procente gradul de saturație în oxigen a hemoglobinei. Valearea normală a saturației oxihemoglobinei este de peste 95 %.

Pentru CO_2 se determină presiunea parțială a acestui gaz în sîngele arterial, după metoda indirectă, care utilizează conținutul global de bioxid de carbon (metoda V a n S l y ' k ' e), și pH-ul după formula H e n d e r s o n - H a s s e l b a c h. Presiunea parțială a CO_2 este 40-44 mm Hg.

Presiunile parțiale ale O_2 și CO_2 din sîngele arterial depind de buna desfășurare a respirației pulmonare. În fazele de debut, tulburările de ventilație, distribuție, difuziune etc. pot fi compensate, neavînd repercusiuni asupra presiunilor parțiale ale O_2 și CO_2 din sîngele arterial.

În condiții patologice putem întîlni hipoxemie cu normocapnie (insuficiența parțială) sau hipoxemia asociată cu hipercapnie (insuficiența globală). Modificările pot să apară numai în efort dar pot să fie evidențiate și în condiții de repaus.

În practică, analiza gazelor din sîngele arterial obiectivează insuficiența pulmonară cît și gradul insuficienței. Cauzele care pot determina tulburarea concentrației O_2 și CO_2 arterial sînt : hipeventilația alveolară, tulburarea distribuției, a difuziunii sau prin scurt circuit vascular, contaminare veneasă, așa cum se întîmplă în toate situațiile cînd există zone perfuzate dar neventilate (atelectazii), sau sînt dreapta stînga.

Ergospiremetria. Analizează modificările funcționale respirației și circulației în timpul efortului muscular. Totodată permite decelarea tulburărilor în faza inițială, prin punerea în joc a rezervelor adaptative. În acest scop subiectul este solicitat

să efectueze un exercițiu muscular cu ajutorul unui ergometru (bicicletă, covor rulant etc.). Intensitatea efortului se dozează, putându-se administra următoarele valori :

- efort ușor = 20 - 40 W
- efort mijlociu = 40 - 100 W
- efort intens = 100 - 140 W
- efort maximal = peste 140 W

În timpul efortului cît și în perioada de revenire se determină : debitul ventilator, consumul de O_2 și eliminarea de CO_2 . Se pot face în paralel determinări cardio-circulatorii și sanguine (tensiune arterială, puls, ECG, lactacidemia, pH-ul sanguin, concentrația exihemoglobinei etc.).

În condiții normale, cînd efortul este bine suportat de organism, se produce o modificare în trei etape a ventilației pulmonare: - perioada de adaptare, se caracterizează printr-o creștere progresivă a ventilației și a consumului de O_2 . Durata acestei perioade depinde de caracteristicile exercițiului (durată, gradul efortului) și de factori individuali (vîrstă, antrenament, condiții patologice etc.).

- Perioada de echilibru (Steady State) corespunde fazei aerebiotice a contracției musculare și se caracterizează printr-un cînsun constant de O_2 .

- Perioada de recuperare, începe după întreruperea exercițiului. Debitul ventilator diminuează la început rapid, apoi lent, pînă atinge valorile de repaus. În această perioadă "se plătește datoria de O_2 ".

În cazul în care organismul nu se poate adapta la efort (afecțiuni cardio-circulatorii, pulmonare, efort supradozat etc.), nu putem distinge cele 3 etape, ci o singură fază de "inadaptare", în care minut volumul ventilator și consumul de O_2 cresc continuu. Faza de revenire după întreruperea exercițiului, va avea de asemenea o durată mai lungă.

X

X

X

Bronhospiregrafia:

Această metodă, poate să aprecieze în mod separat și direct funcția fiecărui plămîn. Practic metoda se execută cu ajutorul unei sonde cu lumen dublu (C A R L E U S), atașată la un spirometru cu 2 circuite separate, ce explorează astfel simultan, dar separat, cei doi plămîni.

Fiziologic există o asimetrie funcțională între cei doi plămîni. În condiții patologice: simfizele pleurale, cavernele tbc. mari, modifică mult funcția plămînului lezat. De asemenea pneumotoraxul terapeutic sau paralizia de nerv frenic, accentuează diferențele funcționale dintre cei doi plămîni.

Acest test se aplică în special la bolnavii care sînt propuși pentru intervenții chirurgicale pe torace, în scopul aprecierii gradului de alterare și rezervele funcționale ale fiecărui plămîn în parte.

Tehnica de lucru cu aparatul "Eutest" de tip "uscat"

După legarea la priză și introducerea unei cartele de hîrtie se fixează piesa bucală și se indică subiectului să inspire profund, apoi să introducă în gură piesa bucală (nasul poate fi pensat sau liber) și să expire forțat rapid și complet. Operatorul trebuie să explice clar (eventual să mimeze) testul. Stingeria unui bec de control la începutul expirului indică cuplarea motorului; cartela de hîrtie împinsă de tamburi apare în exteriorul aparatului (reținută de un cadru metalic). Pe cartelă un vîrf inductor solidar cu pistonul trasează curba expirogramei forțate (relația volum expirat/timp), pe care se pot citi volumele expirate în unități de timp ($VEM_{0,75}$, $VEMS$) și capacitatea vitală, forțată (CV_f); volumele sînt automat corectate la condițiile standard BTPS. După 1-2 încercări preliminare se înscriu 3-4 expirograme forțate, pînă la obținerea unor trasee foarte apropiate; numele bolnavului, vîrsta etc. se înscriu direct pe cartelă. La sfîrșitul testului, operatorul aduce pistonul în poziția inițială împingînd încoace tija pistonului înapoi; aprinderea becului de control indică "gata de lucru".

Se interzice deplasarea brutală a pistonului spre stînga prin tragerea tijei.

În concluzie, aportul practic al explorării funcționale pulmonare constă în :

- stabilirea diagnosticului corect al unor boli pulmonare (astm, emfizem, tulburări de membrană etc.) ;
- alegerea conduitei terapeutice a unor afecțiuni pulmonare, care trebuie uneori adaptată în funcție de constatările fiziopatologice;
- chirurgia de colaps și mai ales de exereză, a cărei limite de aplicare s-au lărgit prin cunoașterea mai precisă a gradului tulburării și a rezervelor de compensare ;
- expertiza capacității de muncă, în aprecierea stărilor de invaliditate și orientarea profesională a foștilor bolnavi, problemă frecvent întâlnită în medicina socială.

Din multiplele probe ventilatorii existente, nu se aplică toate în mod curent în clinică.

Metodele de rutină sînt suficiente dacă redau : $V_c, CV, DV/min.$, $VEMS-ul$, consumul de $O_2/min.$ și la nevoie DRM , pe baza acestora se poate aprecia starea funcțională a aparatului respirator în diverse afecțiuni.

Precizări asupra eficienței funcției respiratorii sînt aduse prin metode specializate, în laboratoare bine dotate, dar nu sînt întotdeauna absolut necesare practic. Capacitatea funcțională respiratorie poate fi corect evaluată prin combinarea examenului clinic, corect, cu datele furnizate de explorarea respiratorie de rutină.

Pulmonul pe lângă asigurarea schimburilor gazoase are și o importantă activitate metabolică intervenind în numeroase procese vitale. Explorarea acestor funcții nu este deocamdată precizată. Sînt menționate următoarele funcții:

1. Pulmonul este considerat un filtru anatomic deoarece oprește orice particulă cu diametru superior celor mai mici elemente figurate sanguine. Astfel numeroase embalii din sistemul venos, sînt reținute în pulmon.
2. Pulmonul are un rol important în menținerea unei leucocitemii normale și stabile ("leucostat").
3. Pulmonul intervine în eliminarea substanțelor volatile,

funcție dependentă de legile fizice ale difuziunii.

4. Coagularea și pulmonul. Pulmonul alături de țesutul cerebral este una din sursele cele mai bogate în tromboplastină. Prin heparina sintetizată de mastocitele pulmonare are rol anti-trombinic. De asemeni s-a evidențiat și un activator care transformă plasminogenul circulant în plasmină. Echilibrul între aceste efecte, întreține fluiditatea sanguină.

5. Substanțe biologice active și pulmonul. La om pulmonul este bogat în histamină și SRS ("slow reactive substance"). Experimental s-a demonstrat prezența serotoninei și rolul pulmonului în inactivarea bradikininei precum și în transformarea angiotensinei I în angiotensină II.

Pulmonul poate sintetiza catecolamine și intervine în inactivarea prostaglandinelor.

6. Metabolismul lipidic și pulmonul. Pulmonul participă activ la sinteza de fosfolipide, iar prin lipoprotein-lipaza de pe endoteliul capilarelor are o mare putere hidrolitică a trigliceridelor.

7. Structuri și celule specifice ale pulmonului. Parenchimul pulmonar este bogat în celule alveolare (pneumocite alveolare) cu rol în sinteza surfactantului și posedă o concentrație foarte mare de celule specializate : macrofage alveolare, mastocite și celule endoteliale.

Capitolul VII

FIZIOPATOLOGIA APARATULUI CARDIO-VASCULAR

Lucrarea urmărește a prezenta unele modele experimentale precum și câteva din metodele de investigare a tulburărilor activității aparatului cardio-vascular.

A. Modele experimentale

1. Miocardita experimentală

Experimental, miocardita poate fi realizată: prin injectare de culturi microbiene, prin autoagresiune și medicamentos.

Miocardita microbiană se obține prin injectarea unei culturi vii sau moarte de streptococi, direct în miocardul iepurilor. Dacă se injectează în prealabil cortizon, miocardita nu se mai produce. Se urmărește traseul electrocardiogramei înainte și după injectarea culturii de streptococ.

Miocardita prin autoagresiune se poate efectua la șobolani, cu ser heterolog anticorp de șobolan, produs la iepure. După 7 zile de la administrarea serului, se constată pe traseul electrocardiografic modificări asemănătoare celor din miocardită.

Anatomopatologic, modificările miocardice se observă dacă animalele sînt sacrificate după 7 zile sau cel mai bine după 28 zile.

Miocardita medicamentoasă. La un iepure la care în prealabil i s-a făcut electrocardiogramă, i se injectează în vena marginală a urechii 20 mg teofilină sol. 1-2 %, sau 50 mg benzoat de cafeină și după 2-3 minute se administrează încet 0,2 ml adrenalină sol. 1‰. După 15 zile, se înregistrează electrocardiografic modificările ce au survenit. Examenul anatomopatologic macro și microscopic se face după 30-40 zile cînd animalele se sacrifică prin decapitare.

Rezultate și interpretări. Examenul anatomopatologic efectuat după 25-40 zile la iepuri, arată din punct de vedere macroscopic o inimă hipertrofiată și dilatată, mușchiul cardiac palid, iar uneori apar fenomene de pericardită. Microscopic se observă îngroșarea pereților vasculari datorită proliferării ele-

mentelor celulare. Uneori apar și procese de scleroză vasculară care pot da obliterări vasculare. În miocard, se constată infiltrate limfoide difuze sau în focar și, uneori aspect de cardioscleroză.

Pe traseul electrocardiografic se observă în primele zile de la injectare, ritm accelerat, tahicardie, scăderea amplitudinei undei P, mărirea amplitudinei undei T sau un T negativ. După 20 de zile, electrocardiograma prezintă microvoltaj la nivelul tuturor deflexiunilor. În stările anafilactice, însoțite sau nu de șoc, apar modificări electrocardiografice care sînt în raport cu intensitatea fenomenelor anafilactice. Astfel pe traseul electrocardiografic pot să apară:

- ritm ventricular, adesea anarhic cu numeroase focare de excitație ;
- semne de ischemie care pot merge uneori pînă la infarct;
- tulburări de conducere în sensul unei disociații atrio-ventriculare, bloc de ramură, sau sindrom WPW.

Microscopic se constată la aceste animale, leziuni de miocard și coronariene, de tip degenerativ și necrotic, sau infiltrații interstițiale cu predominanța limfoplasmehistiocitelor și a eozinofilelor.

Interpretare. Diversele substanțe utilizate, determină modificări vasculare, însoțite de hipoxie miocardică responsabilă de tulburările metabolice și anatomopatologice de la nivelul fibrei miocardice.

În fenomenele alergice, modificările miocardice pot apare secundar în urma tulburărilor circulatorii, sau primar, fie prin unirea antigenului cu anticorpul pe fibra miocardică, fie prin anticorpi antimiocardici.

2. Fibrilația experimentală

Experimental se poate realiza fibrilația atrială și ventriculară.

Fibrilația auriculară se caracterizează prin impulsuri atriale frecvente și neregulate, care se transmit în parte la ventricol, din care cauză ventricolul răspunde printr-un ritm rapid și neregulat.

Metodă de lucru. Cîinele este fixat pe masa de operație, se anesteziază cu cloraloză, 1 % se face o incizie mediană în regiunea gîtului, se descoperă traheea care se pune în legătură cu aparatul de respirație artificială. Se deschide apoi toracele printr-o incizie pe linia mediană, se descoperă cordul și se pune în legătură cu instalația pentru înregistrarea simultană a contracțiilor atriilor și ventricolelor.

Se descoperă artera carotidă primitivă și se instalează aparatura necesară înregistrării tensiunii arteriale. Pentru înscrierea electrocardiogramei se montează electrozi la membrele anterioare și posterioare, după ce a fost depilat locul corespunzător.

Se înregistrează un grafic de fond al tensiunii arteriale, atriogramei, ventriculogramei și electrocardiogramei. Se aplică apoi pe urechiușa dreaptă un curent faradic de 1,2 volți timp de 1-2", pentru producerea fibrilației auriculare. Se înregistrează din nou atriograma, ventriculograma și electrocardiograma.

Rezultate și interpretare. În urma excitației electrice, se produce o activitate neregulată și neordonată a musculaturii atriale și astfel apar contracții ineficiente a atriilor. Undele P sînt înlocuite cu ondulații mici foarte frecvente, care au fost denumite fibrilații. Complexele ventriculare sînt normale ca formă, amplitudinea este modificată, iar succesiunea lor este la distanță inegală, ceea ce dovedește că impulsurile se transmit de la atriu la ventricol. Această neregularitate este datorită atît numărului mare de impulsuri atriale care solicită trecerea, cît și intensității reduse a unora dintre ele ceea ce face să se afle sub limita conductibilității. Cînd ritmul ventricular este mărit, cantitatea de sînge expulzată de ventricol este mică și nu e suficientă pentru a produce pulsațiile periferice în același ritm cu contracțiile ventricolului. Astfel apare "pulsul deficitar", adică neconcordant cu contracțiile ventriculare; tensiunea arterială este scăzută, iar presiunea venoasă crește. Irigația coronariană este deficitară datorită scăderii tensiunii arteriale și astfel apare dilatația ventriculară, care împreună cu dilatația auriculară, duce la insuficiență cardiacă.

Fibrilația ventriculară. Se realizează aplicarea unui curent faradic de 1-2 volți la baza ventriculelor timp de 1-2". În

afară de curentul faradic mai pot fi folosiți ca excitanți clorura de calciu sau clorura de bariu 1 %, clorura de magneziu, cloroformul, ligatura coronarelor.

Rezultate și interpretare pe kimgraf se observă apariția de contracții ventriculare dezordonate, iar tensiunea arterială coboară. Pe electrocardiogramă se constată complexe ventriculare ample, deformate, cu o frecvență între 160-300/minut. După scurt timp apar undulații anarhice și cu amplitudine din ce în ce mai mică.

Apariția contracțiilor anarhice, superficiale reduce efectele hemodinamice normale și în scurt timp survine moartea.

Apariția fibrilației ventriculare este datorită unui dezechilibru metabolic brutal între diferitele teritorii miocardice, determinate de aplicarea stimulului electric la sfârșitul perioadei refractare relative. Când toate elementele cordului sînt egal supuse dezechilibrului metabolic nu apare fibrilație ventriculară.

3. Blocul focal experimental

Prin bloc se înțelege o întârziere sau o oprire în conducerea stimulului.

Metoda de lucru: cîinele fixat pe masa de operație, este anesteziat. Se descoperă traheea care este pusă în legătură cu pompa de respirație artificială; se deschide toracele pe linia mediană, se descoperă cordul și se fixează electrozii de la electrocardiograf pe suprafața epicardică și la nivelul membrelor. Se înscrie electrocardiograma în derivațiile standard, precordiale, apoi se injectează în peretele ventricular 0,5-1 ml chinină sulfurică sol. 1 %, după ce a fost amestecată cu tuș de China. La 5, 10 și 15 minute se fac înscrieri electrocardiografice în derivațiile standard și precordiale.

Rezultate și interpretare. În regiunea în care s-a injectat soluția de chinină, apare lărgirea și croșetarea complexului QRS. La examenul anatomopatologic se observă modificări la nivelul țesutului specific subendocardic.

Modificarea complexului QRS în zona unde s-a injectat substanța se datorește blocării undei de excitație în miocardul ventricular corespunzător. Această blocare poate fi datorită unei

afecțiuni organice (necroză, scleroză) sau unui mecanism funcțional (blocarea simpaticului).

4. Infarctul miocardic experimental

Nevoile nutritive ale cordului sînt legate de aportul de sînge al arterelor coronare care este dependent de :

- 1.- presiunea intraaortică la nivelul desprinderii coronarelor;
- 2.- starea funcțională a arterelor coronare;
- 3.- proprietatea fizicochimică a sîngelui: conținut în oxigen, bioxid de carbon, acid lactic, vîscozitate.

Diferitele modificări ce survin la unul sau mai mulți din acești factori duc la tulburări în irigarea miocardului datorite unei cantități insuficiente sau unei calități necorespunzătoare a sîngelui. Cînd irigarea coronariană devine aproape total insuficientă se ajunge la necroză miocardică, la infarct.

Experimental acest lucru a fost realizat pe cîine prin ligatura coronarei drepte sau stîngi sau a ramurilor ei principale. (La cîine sînt două artere coronare, din care una dreaptă și subțire și una stîngă voluminoasă care irigă tot cordul).

Metodă de lucru: animalul fixat pe masa de operație, este anesteziat . Se descoperă traheea și una din arterele carotide. Se face legătura dintre artera carotidă și aparatul pentru înregistrarea tensiunii arteriale și legătura dintre trahee și pompa de respirație artificială.

Se deschide toracele pe linia mediană, se descoperă cordul, se secționează pericardul și se crează un hamac pericardic. Se pune în evidență artera coronară stîngă, iar cu un ac curb se trece un fir cît mai aproape de originea coronarei și se face un nod de așteptare. Pentru a nu leza atricul stîng urechiușa este împinsă în sus; se aplică electrozii electrocardiografului pe cele patru membre. Se înscrie un grafic de fond pe kimograf și pe electrocardiograf, apoi se ligaturează vasul și se observă modificările ce apar pe kimograf și pe electrocardiogramă începînd de la 1 minut - 90 minute (din 10 în 10 minute), după ligaturare.

Rezultate și interpretare. Regiunea miocardică corespunzătoare arterei coronare ligaturate, după 30 secunde devine ciano-

tică, iar după 10 minute cianoza se intensifică fiind mai intensă în apropiere de arteră, de unde se extinde spre periferie. Mușchiul ischemiat își pierde forța de contracție, tensiunea arterială scade după cum se observă pe kimograf. Electrocardiografic apar modificări de repolarizare și tulburări de ritm (extrasistole și tahicardie ventriculară, urmate de fibrilație ventriculară și moarte).

Modificările caracteristice de infarct se evidențiază electrocardiografic în mai multe etape: imediat după ligaturarea arterei coronare apar unde T înalte și ascuțite; dacă ligatura persistă apare denivelare de ST, iar după 20' apar semne de necroză traduse prin prezența undei Q largă și profundă.

Ligaturarea arterei coronare sau a unor ramuri mai mici a dus la apariția necrozei miocardice. Dacă obstruarea arterei coronare se face lent, infarctul se instalează mai greu deoarece apare circulația colaterală. Localizarea și întinderea infarctului este în strânsă legătură cu starea funcțională a arterelor rețelei coronare, precum și cu o circulație anastomotică intercoronariană. Hipotonia care survine în urma obstrucției influențează procesele electrice ale miocardului. Cea mai mare sensibilitate o au straturile subendocardice din ventriculul stâng. Necroza peretelui ventricular se traduce electrocardiografic prin unda Q patologică și scăderea voltajului QRS.

Leziunea duce la denivelarea lui ST, datorită faptului că fibrele lezate se consideră a fi continuu în activitate, adică depolarizate în permanență, deci electronegative; apare astfel un curent de leziune continuă care se manifestă evident numai în diastolă și deplasează linia izoelectrică.

Ischemia afectează repolarizarea, unda T devine ascuțită, negativă și amplă, fiind astfel de sens invers față de ST.

5. Hipertensiunea arterială experimentală

Multiple cercetări experimentale au arătat că hipertensiunea arterială poate fi produsă prin diferite metode, unele interesând aparatul renal, altele interesând alte sisteme și aparate.

Printre modelele experimentale renale amintim obstrucția unui ureter cu extirparea rinichiului opus, ocluzia vaselor renale cu benzi de aluminiu, constricția uneia sau ambelor artere renale

(G e l d b l a t t), înfășurarea rinichilor în celofan sau mătase (imaginată de P a g e) etc.

Hipertensiunea experimentală extrarenală a fost efectuată prin diferite intervenții asupra sistemului nervos, prin tulburarea activității reflex-condiționate (la maimuță), prin stimuli senzoriali puternici (șobolani supuși la zgomote puternice fac hipertensiune arterială care durează câteva luni), prin administrarea la șobolani de soluție de ClNa 2,5 % sau de DOCA.

Hipertensiune arterială prin defrenare. Se fixează un iepure pe masa de operație, se anesteziază cu eter (sau se face o anestezie locală cu novocaină în regiunea cervicală anterioară), se descoperă ambele carotide din care una servește pentru înscrierea tensiunii arteriale. Se face înscrierea de fond. Apoi se descoperă nervul lui Hering de partea carotidei necanulate și nervii lui Cyon care se află la iepure între pneumogastrio situat în teaca carotidei și simpatic posterolateral. Se comprimă pentru scurt timp carotida liberă. După decompresie, se secționează nervii lui Cyon. Se comprimă apoi carotida liberă sau se secționează nervul lui Hering. După fiecare intervenție se urmăresc modificările produse.

Rezultate și interpretare. Comprimarea carotidei libere este urmată de o hipertensiune și o tahicardie redusă și tranzitorie. Remarcăm, că nervul lui Hering de partea carotidei canulate nu mai este excitat de undele sanguine. Incetarea comprimării readuce tensiunea arterială și frecvența cardiacă la normal. Secțiunea celor doi nervi ai lui Cyon este de asemeni urmată de o hipertensiune și tahicardie discretă și tranzitorie. În aceste condiții comprimarea arterei carotide interne libere provoacă o hipertensiune arterială și o tahicardie marcată care încetează însă după decompresie. Modificări durabile se obțin în cazul secționării nervului Hering.

Nervii frenatori sînt stimulați de creșterile presiunii la nivelul zonelor barosensibile (sinusurile carotidiene - nervii lui Hering; crosa aortei - nervii depresori ai lui Ludwig Cyon). Ei modelează astfel pe calea reflexă ritmul cardiac și nivelul presiunii arteriale. Acțiunea reflexă a acestor nervi, se exercită prin intermediul centrilor bulbari care inhibă secreția de cate-

colamine, realizează stimularea centrifugă a pneumogastrioului și provoacă fenomene de vasodilatație periferică prin intermediul nervilor vasomotori.

Dealtfel excitația capătului central al unuia din cei doi nervi Cyon secționați, provoacă hipotensiune și bradicardie.

Hipertensiunea arterială prin DOCA și regim hipersalin. Se injectează subcutan la șobolani timp de 4-6 săptămâni zilnic 1-2,5 mg DOCA. În tot acest timp animalele primesc ad libitum o soluție clorură-sodică 1 %.

Rezultate și interpretare. După primele 10 zile de tratament tensiunea arterială crește progresiv. După 4-6 săptămâni se instalează un tablou complet al maladiei hipertensive; tensiunea arterială crescută rămâne ridicată chiar după oprirea tratamentului cu DOCA. Se constată de asemenea o dilatație cardiacă cu hipertrofia fibrelor miocardice, mărirea de volum a rinichilor cu arterioscleroză glomerulară, o astenie musculară, absența edemelor.

DOCA provoacă o creștere a reabsorbției tubulare de sodiu, de unde mărirea volumului extracelular și prin urmare a masei sanguine. Arterioscleroza glomerulară explică în parte persistența hipertensiunii. Retenția tisulară de natriu și fuga potasiului, deci creșterea raportului sodiu/potasiu a pereților arteriali duce la o mărire a reactivității acestora față de stimulii vasoconstrictori.

Faptul că simpla administrare de DOCA nu poate determina creșterea tensiunii arteriale subliniază rolul important al clorurii de sodiu.

B. Metode de explorare funcțională cardio-vasculară

Pentru aprecierea capacității funcționale a inimii se folosesc metode foarte variate. Cea mai mare parte din aceste metode se practică atât în repaus cât și în efort. Pentru a căpăta o valoare informativă mai mare, testele funcționale trebuiesc executate în complex și dinamic.

Metodele de explorare funcțională cardiacă se poate efectua prin;

I. Metode grafice

1. Electrocardiografia

2. Fonocardiograma
3. Pulsul arterial (sfigmograma carotidiană sau femurală)
4. Puls venos (jugulograma).

I. METODE GRAFICE

1. ELECTROCARDIOGRAFIA ECG

ECG studiază fenomenele electrice (diferențele de potențial electric) ale miocardului din cursul revoluției cardiace, înregistrate cu ajutorul electrocardiografului.

Fiind o metodă simplă și eficientă, a intrat de mult timp în rândul examenelor de rutină atât ale cardiacului cât și ale bolnavului în general. Uneori disfuncția cardiacă nu poate fi diagnosticată decât prin ECG (aritmii, tulburări de conducere etc.); alteori, examenul electric completează sau certifică supoziția clinică (hipertrofii, tulburări metabolice etc.) și este extrem de valoros în infarctul de miocard și tulburările de conducere intraventriculare.

ECG este deseori utilizată ca traseu de referință în examinarea mecanicii cardio-vasculare prin diferite alte metode: fonocardiogramă, sfigmogramă carotidiană, balistocardiograma.

Principiu: în repaus membrana fibrei miocardice și în general a oricărei celule vii este polarizată (echilibrul electric datorat prezenței ionilor electropozitivi-Na predominant - la suprafața membranei și celor negativi - K predominant pe fața internă. În momentul excitării când celula intră în activitate acest echilibru se tulbură, electronegativitatea apare la exterior și membrana se depolarizează datorită trecerii ionilor în ambele sensuri prin creșterea permeabilității membranei.

Aceste modificări bruște care se produc în toată masa miocardului, preced și comandă fenomenul mecanic, determinând variații de curent electric care se transmit în tot corpul, formând așa zisul cîmp electric al inimii.

Electrocardiograful înregistrează variațiile bruște ale cîmpului electric, respectiv fenomenul electric care însoțește intrarea sau ieșirea din activitate a miocardului. Cît timp totalitatea fibrelor miocardice sînt în același stadiu funcțional (de repaus sau

de contracție), nu se înscrie nici o undă. Intrarea în activitate a diferitelor regiuni nu se efectuează simultan, ci după o succesiune determinată de sistemul de comandă (nodul Keith și Flack) și de sistemul de conducere al inimii (țesut hisian, rețea Purkinje).

Viteza de transmisie, sensul de deplasare în spațiu și amplitudinea acestor procese de depolarizare și repolarizare determină modificări echivalente ale cîmpului electric ce sînt schematizate în electrofiziologie printr-o săgeată, **v e c t o r u l e l e c t r i c**. Proiecția acestor vectori pe derivațiile electrocardiografice este recepționată și tradusă de aparat prin deflexiuni grafice - undele electrocardiogramei.

Inima este un organ sferic plasat oarecum în centrul corpului. Pentru a avea o imagine cît mai completă asupra cordului, trebuie să fie examinat pe toate fețele. Aceasta se poate realiza cu ajutorul electrozilor și derivațiilor ECG (poziția în care sînt fixați doi electrozi față de inimă). Traducerea fenomenului electric depinde de sensul de deplasare a vectorului cardiac față de electrozi, pe baza fenomenului de proiecție.

Derivațiile ECG se împart, după poziția față de cord în : derivații ce explorează cordul în plan frontal (bipolare ale membrilor sau unipolare periferice) și derivații ce îl explorează în plan orizontal (unipolare precordiale).

Examinarea derivațiilor bipolare ale membrilor (fig. 29),

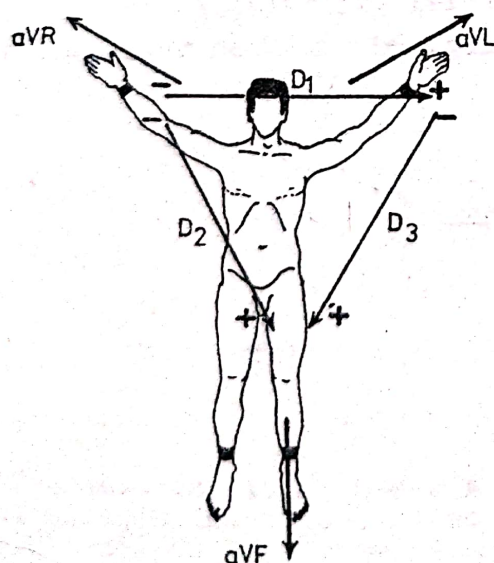


Fig. 29

Schema derivațiilor frontale

la care culegerea se face prin intermediul a doi electrozi cu caracter explorator, permite o apreciere generală asupra ECG. Derivațiile unipolare, avînd numai un singur electrod activ, sînt mai selective și permit un diagnostic mai exact din punct de vedere topografic.

Derivațiile uzuale în clinică sînt următoarele:

a) Derivațiile bipolare ale membrelor - derivațiile standard

Derivația I-a (D_I) = electrodul pozitiv la antebrațul stîng (firul galben), electrodul negativ la antebrațul drept (firul roșu), sensul este de la dreapta la stînga.

Derivația II-a (D_{II}) = electrodul pozitiv la gamba stîngă (firul verde), electrodul negativ la antebrațul drept (firul roșu), sensul derivației este de la mîna dreaptă la piciorul stîng.

Derivația III-a (D_{III}) = electrodul pozitiv la gamba stîngă (firul verde), electrodul negativ pe antebrațul stîng (firul galben), sensul derivației este de la mîna stîngă la picior.

Pentru a diminua fenomenele parazitare, se mai face o legătură între gamba dreaptă și firul de culoare albastră sau neagră care reprezintă masa aparatului. Acest electrod nu intră în combinația derivațiilor.

Dacă vectorul cardiac se proiectează pe o derivație în același sens cu sensul propriu al derivației bipolare, atunci traducerea grafică va fi o undă pozitivă (fig. 30). Dacă vectorul

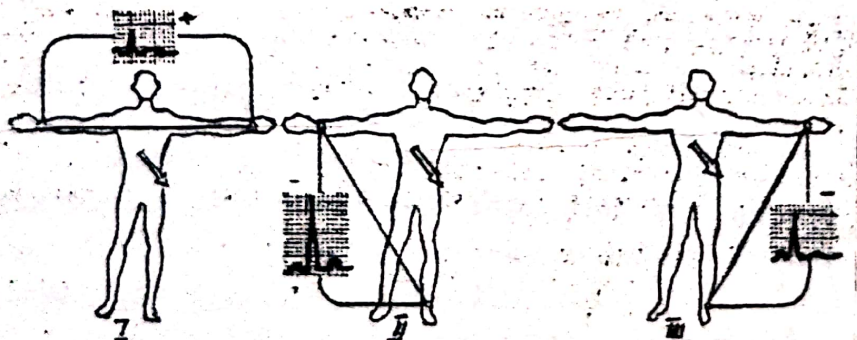


Fig. 30 - Derivațiile bipolare ale membrelor sau standard. Sensul derivației este de la electrodul negativ la cel pozitiv. Săgeata groasă reprezintă poziția vectorilor cardiaci.

cardiac se proiectează în sens invers sensului propriu al derivației traducerea grafică va fi o undă negativă.

b) Derivațiile unipolare ale membrelor

- aVR (R=rechts - dreapta) electrodul activ este montat pe antebrațul drept (fir roșu). Această derivație "privind" inima de sus în jos, majoritatea vectorilor P, QRS și T vor fi traduși prin unde negative.

- aVL (L= links - stînga), electrodul activ este montat pe antebrațul stîng (fir galben). Această derivație "privește" cordul dinspre stînga, de obicei fața laterală a ventriculului stîng.

- aVF (F= fuss - picior), electrodul activ este montat pe membrul inferior stîng (fir verde). Această derivație privește cordul de jos în sus, respectiv fața sa diafragmatică.

Dacă vectorul cardiac se dirigează spre electrodul activ al unei derivații unipolare, se va înscrie o undă pozitivă. Invers, dacă vectorul cardiac se îndepărtează de electrodul derivației unipolare, se va înscrie o undă negativă (fig. 31).

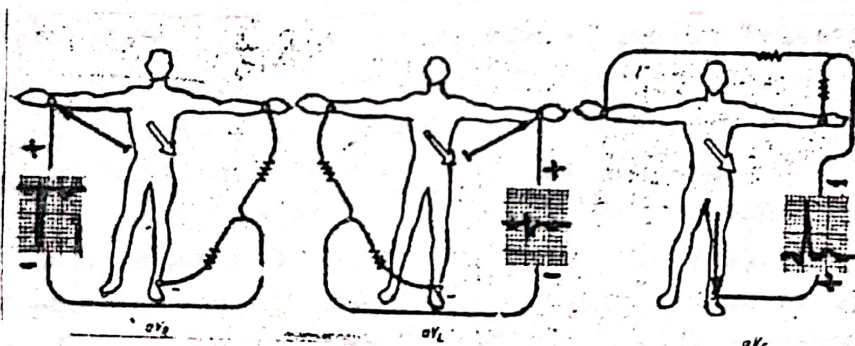


Fig. 31 - Derivațiile unipolare ale membrelor. Polul pozitiv al aparatului este activ, polul negativ este inactiv prin scurtcircuitarea electrozilor celorlalte două membre. Săgeata neagră indică sensul derivației, iar săgeata albă, vectorul cardiac.

Derivațiile unipolare ale membrelor completează diagnosticul pus pe baza derivațiilor standard și sînt utilizate în special ^{în} aprecierea poziției electrice a cordului.

c) Derivațiile unipolare precordiale. După poziția electrozilor pe torace, se notează de la V_1 pînă la V_6 (fig. 32).

V_1 - spațiul IV intercostal parasternal drept,

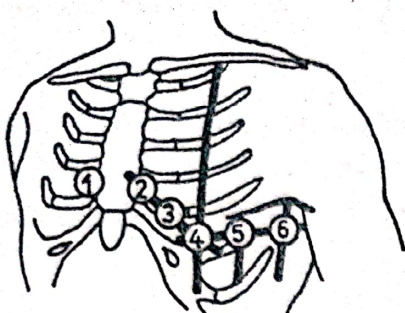


Fig. 32 - Punctele toracice de fixare a electrozilor

- V_2 - spațiul IV intercostal parasternal stîng,
- V_3 - la mijlocul distanței dintre V_2 și V_4 ,
- V_4 - spațiul V intercostal stîng pe linia medioclaviculară,
- V_5 - spațiul V intercostal stîng pe linia axilară anterioară,
- V_6 - spațiul V intercostal stîng pe linia axilară mijlocie.

Uneori sînt utilizate derivații precordiale drepte cu electrozi exploratori plasați pe hemitoracele

drept, în puncte echivalente derivațiilor de pe hemitoracele stîng. Pentru precordialele drepte în nomenclatură este inclusă și litera R (Right), (V_3R , V_4R , etc.).

Derivațiile V_1 și V_2 sînt cele mai apropiate de atrii și ventricolul drept, iar derivațiile V_5 și V_6 sînt cele mai apropiate de ventricolul stîng. Aceste derivații sînt considerate aproape specifice pentru respectivii ventriculi deși explorarea vectorială a fenomenelor electrice infirmă această teorie.

Tehnica . ECG se efectuează de obicei în clinostatism. Nu sînt recomandabile canapelele obișnuite de consultație, înguste și bombate, nepermițînd o relaxare perfectă a bolnavului. Este necesară o masă de examen plană și suficient de lată, acoperită cu o saltea subțire. Între masă și saltea se interpune o sită metalică conectată la borna de pămînt a electrocardiografului. Dacă bolnavul este netransportabil și ECG se efectuează în salon, se recomandă ca partea metalică a patului să fie cuplată la borna de pămînt a aparatului, firul de legătură fiind legat într-un punct bine curățat de vopsea.

Trebuie să i se explice bolnavului că nu va simți nimic și că trebuie să stea nemișcat și cît mai relaxat. Contrakția musculară generează curenți de electromiografie, care apar pe înscirarea ECG sub forma unor vibrații foarte mici și neregulate care îngreuează interpretarea ECG. Uneori, contracția musculară este involuntară, din cauza unei curele de electrod prea strînsă.

Nici o porțiune a corpului nu trebuie să se atingă de zonele metalice ale patului sau de zid. În cameră trebuie să fie liniște și o temperatură ambientă convenabilă.

La începutul fiecărei ECG trebuie să se înregistreze "curba de etalonaj" sau milivoltul necesar determinării amplitudinii deflexiunilor. Einthoven a stabilit că reglarea sensibilității aparatelor trebuie făcută astfel încât, introducerea în circuit a unui potențial de $1 \mu V$ să producă pe traseu o deflexiune de 1 cm (10 mm) (fig. 33).

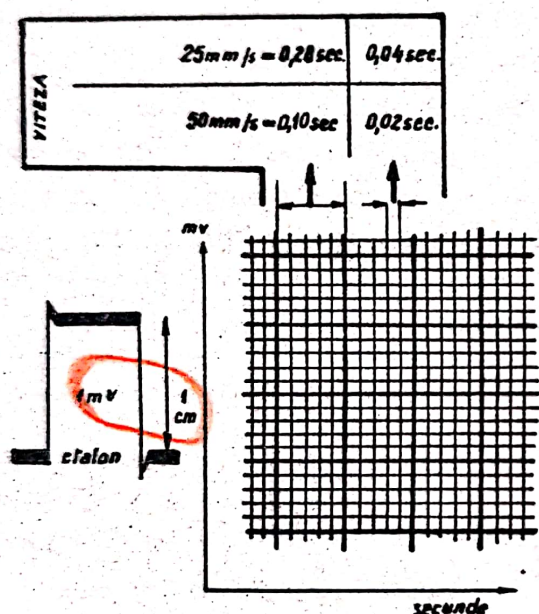


Fig. 33

Curba etalon și careiajul hîrtiei de înscriere cu echivalentele respective în secunde în funcție de viteza de derulare a hîrtiei.

Electrocardiograma normală

În condiții fiziologice stimulul este emis de nodulul sinusal, (formațiune dotată cu cel mai înalt automatism) cu o frecvență de 60-70/minut la adultul normal și cuprinde musculatura atrială, determinîndu-i contracția. Expresia electrică a răspîndirii excitației (depolarizarea) în atri este o deflexiune pozitivă în derivațiile standard, u n d a P, cu pantele simetrice, vîrfurile rotunjite, rezultînd din suprapunere celor două componente de depolarizare auriculară. Amplitudinea undei P variază între 1-2,5 mm, cea mai mare înregistrîndu-se în D_{II}. Durata undei P variază între 0,08"-



0,11". Poate fi negativă în D_{III} fără să aibă semnificație patologică. Repolarizarea atrială nu este vizibilă pe traseu, fiind mascată de complexul ventricular.

Conducerea stimulului în nodulul atrioventricular Tawara și sistemul Hiss-Purkinje pînă la joncțiunea musculaturii ventriculare nediferențiată se traduce prin **i n t e r v a l u l P - R** sau P-Q, care se măsoară de la începutul undei P pînă la prima undă a complexului rapid QRS.

Durata sa variază în limite foarte largi (0,12-0,20") fiind dependentă de frecvența cardiacă (scade cu creșterea frecvenței) și în special de vîrstă (crește cu înaintarea în vîrstă).

Fenomenele electrice ale musculaturii ventriculare se înscrisu pe ECG prin **c o m p l e x u l QRS**, în care Q reprezintă depolarizarea septului interventricular (de la stînga la dreapta), R depolarizarea masei musculaturii propriu-zise, iar S depolarizarea tardivă a musculaturii de la baza inimii (fig. 34).

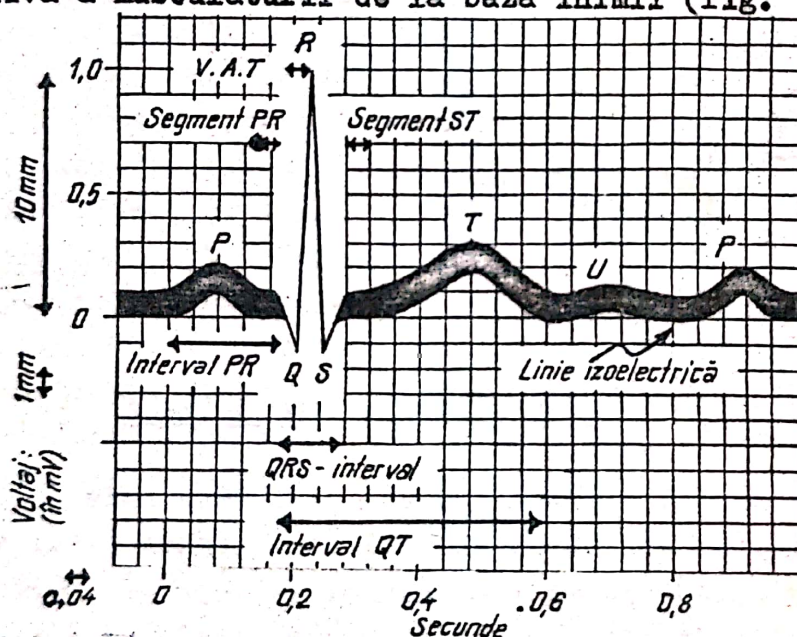


Fig. 34 - Schema electrocardiogramei normale în derivațiile standard cu notarea undelor.

Durata complexului QRS normală nu depășește 0,10" iar amplitudinea undei R variază între 10-15 mm (1-1,5 mV), voltajul maxim înregistrîndu-se în D_{II} . În plan orizontal (derivații precordiale) electrozii fiind plasați mai aproape de cord, complexe pot ajunge pînă la 20 mm (2 mV).

Cînd amplitudinea complexelor în derivațiile standard nu depășește 0,5 mV, iar suma lor este mai mică de 1,5 mV se vorbește de mică

voltaj. Complexul QRS este considerat de voltaj crescut cînd unda R depășește 20,6 mm în V_5 și V_6 , sau cînd suma aritmetică a valorii undei S în V_2 și a undei R în V_5 este mai mare de 35 mm la adulții în vîrstă de peste 25 ani (indice Sokolov-Lyon).

Perioada în care ventriculii sînt excitați în întregime și uniform, corespunde pe ECG segmentului ST, normal izoelectric, ușor deprimat în D_{III} , cu durată medie 0,13".

Repolarizarea ventriculară înregistrată pe ECG este reprezentată de unda T, care este obligatoriu pozitivă în D_I și D_{II} și are o formă retunjită, cu ramura ascendentă mai lentă iar cea descendentă mai rapidă. Amplitudinea variază între 2-6 mm (0,2-0,6 mV), dar poate ajunge pînă la 1 cm (1 mV), în precordialele drepte. La copil, adolescent și chiar adultul tînăr, unda T poate fi negativă în V_1 și V_2 însoțită de o axă electrică mai la dreapta.

După unda T, se înregistrează uneori pe traseu o deflexiune pozitivă de amplitudine foarte mică, unda U. Prezența undei U, îngreuează uneori aprecierea sfîrșitului undei T. Este mai bine vizibilă în bradicardie, hipopotasemii, indicînd existența unor diferențe de potențial, deși sistola electrică este terminată.

Sistola ventriculară corespunde intervalului Q-T și reprezintă fenomenele electrice care se petrec în timpul depolarizării și repolarizării ventriculare.

Durata acestui interval variază cu frecvența cardiacă, scade în tahicardii, crește în bradicardii.

Alungiri exagerate ale intervalului Q-T se observă în vagotonii, miocardite, hipopotasemii, hipocalcemii; scurtări sub limitele normalului, în simpaticotonii, hipercalcemii, digitalizare etc.

Diastola totală este reprezentată de intervalul dintre unda T și unda P a ciclului cardiac următor. Se exprimă pe ECG, sub forma unei linii izoelectrice. Durata variază în raport cu frecvența inimii, fiind mai scurtă în tahicardie și mai lungă în bradicardie.

Deflexiunea intrinsecă reprezintă durata de timp dintre începutul activării ventriculare (com-

plexului QRS) și momentul în care dipolul se află imediat sub electrodul explorator plasat pe torace, în dreptul ventriculului drept și stâng. Pe ECG se măsoară de la începutul complexului QRS până la ultimul său vîrf pozitiv și are o valoare normală de 0,03" în dreptul epicardului drept și 0,05" în dreptul epicardului stîng. Se calculează numai în conducările precordiale drepte (V_1, V_2) stîngi (V_5, V_6) și nu în zone de tranziție (V_3, V_4) sau în conducările membrelor.

Orice întîrziere în activarea unor porțiuni din musculatura ventriculară, întîrzie deflexiunea intrinsecoidă, modificînd aspectul complexului QRS, creînd creștături sau noi vîrfuri ale undei R, așa cum sînt în blocurile de ramură.

Interpretarea ECG

La interpretarea unei ECG trebuie să ținem seamă de următoarele elemente :

1- ritmul și locul de plecare al stimulului, sinusal sau extrasinusal, pe baza prezenței undei P și a morfologiei sale;

2- frecvența cardiacă determinată prin împărțirea celor 6000 sutimi de secundă (reprezentînd un minut) la numărul sutimilor de secundă dintre două vîrfuri R (fig. 34). Dacă spre exemplu, între două unde R sînt 100 sutimi de secundă, frecvența cardiacă va fi de 60/minut. Există și tabele speciale cu aceste calcule (tab. VIII).

TABEL VIII pentru calcularea frecvenței

R-R	Fr.	R-R	Fr.	R-R	Fr.	R-R	Fr.	R-R	Fr.	R-R	Fr.
20	300	30	200	40	150	50	120	60	100	70	86
21	286	31	193	41	146	51	117	61	98	71	84
22	273	32	187	42	143	52	115	62	97	72	83
23	261	33	182	43	139	53	113	63	95	73	82
24	250	34	176	44	136	54	111	64	94	74	81
25	240	35	171	45	133	55	109	65	92	75	80
26	230	36	166	46	130	56	107	66	91	76	79
27	222	37	162	47	127	57	105	67	89	77	78
28	214	38	158	48	125	58	103	68	88	78	77
29	207	39	154	49	122	59	101	69	87	79	76
Fr. R-R		Fr. R-R		Fr. R-R		Fr. R-R		Fr. R-R		Fr. R-R	

3. Orientarea axei electrice a cordului. Axul electric reprezintă direcția propagării excitației; în inima normală orientarea generală a forțelor este de la dreapta spre stînga. Această orientare se datorește dominării anatomice a ventriculului stîng, intensității mai mari a forțelor electrice dezvoltate de ventriculul stîng, cît și asincronismului fiziologic în activarea celor doi ventriculi.

Einthoven a emis ipoteza că punctele utilizate în derivațiile periferice standard formează un triunghi echilateral în centrul căruia se află inima. Grație acestei ipoteze a devenit posibilă deducerea direcției forței electrice ce provoacă o deflexiune care-care a ECG, plecînd de la amplitudinea acestei deflexiuni în cel puțin două derivații. Obişnuit se determină direcția forței electrice ce provoacă complexul QRS. Axa electrică a complexului QRS (QRS), este adesea desemnată prin termenul de axă electrică a inimii (fig. 35).

Dacă încadrăm inima într-un cerc, cu derivația I din triunghiul Einthoven pe o linie orizontală notată la gradul 0, axa normală a inimii (intermediară) apare între $+45^{\circ}$ și $+60^{\circ}$. ECG inimii în această poziție prezintă R_I , R_{II} și R_{III} pozitive (fig. 36). Cel mai înalt R fiind în D_{II} , înălțimea lui R_{II} rezultă din suma algebrică a $R_I + R_{III}$ (Legea lui Einthoven) (fig. 37). Axa între 0° și chiar pînă la -10° este orizontalizată avînd cea mai mare deflexiune pozitivă în D_I și cea mai mică în D_{III} (fig. 38), se întîlnește

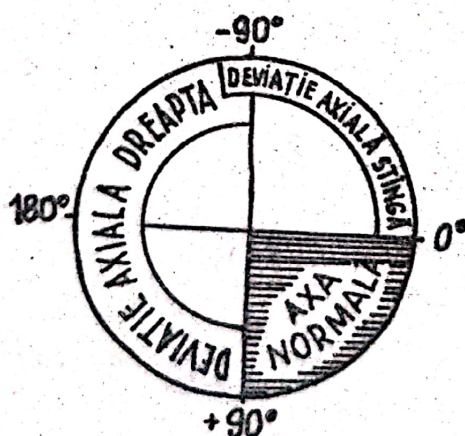


Fig. 35 - Aprecierea axei electrice în grade.

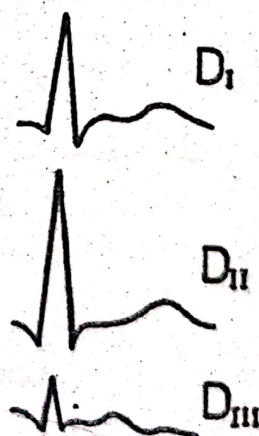


Fig. 36 - Axă electrică intermediară

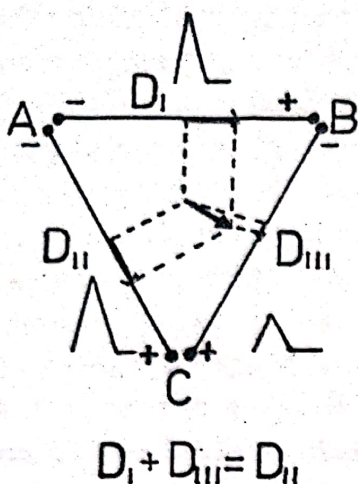


Fig. 37 - Legea lui Einthoven

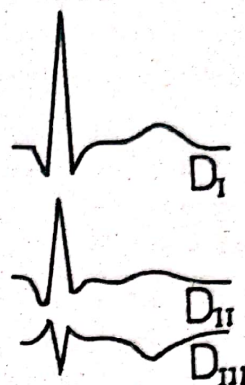


Fig. 38 - Axă electrică orizontalizată

în ascită, sarcină, obezitate.

Între -10° și -90° , considerăm axul inimii deviat spre stînga. ECG înregistrează R de amplitudine mare în D_I aVL și S de amplitudine mare în D_{III} , aVF (R_I S_{III}). O astfel de deviere are semnificația clinică a unei hipertrofii a ventriculului stîng (fig. 39) bloc al ramurii stîngi a fascicului Hiss și extrasis-

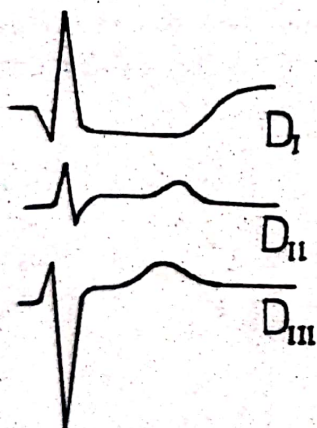


Fig. 39 - Axă electrică la stînga patologică

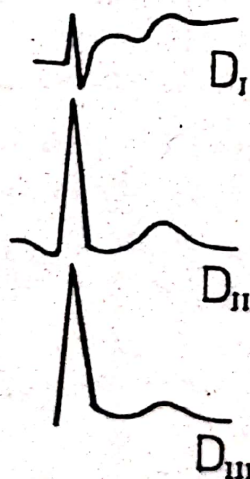


Fig. 40 - Axă electrică verticalizată

tole plecate din ventriculul drept.

Considerăm axul electric verticalizat între $+90^\circ$ și $+110^\circ$, atunci cînd deflexiunile din D_{II} și D_{III} sînt egale iar din D_I sînt foarte mici (perpendicular pe D_I) (fig. 40). Se întîlnește la copii,

astenici, longilini.

Se consideră devieri axiale drepte patologice cele situate între $+110^{\circ}$ și peste -180° . ECG va prezenta unda S de amplitudine mare în D_I , aVL și R în D_{III} , aVF (S_I R_{III}). Semnificația clinică a unei astfel de ECG o constituie hipertrofia ventriculară dreaptă, dextrocardia și unele variante ale blocului de ramură dreaptă și extrasistole plecate din ventriculul stâng.

De reținut că axa electrică a cordului este aproape paralelă cu derivația care înregistrează cea mai amplă deflexiune și este perpendiculară pe derivația în care se înregistrează cea mai mică deflexiune sau o deflexiune difazică. Si derivațiile unipolare ale membrelor ajută foarte mult la aprecierea rapidă a orientării axei. O deflexiune negativă în aVL indică o deviere dreaptă, iar o deflexiune negativă pe aVF, indică o deviere axială stângă.

Devierea axei electrice la stînga poate fi și de poziție cînd deplasarea axei de depolarizare ventriculară (R) este în același sens cu cea auriculară (P) și cu axa de repolarizare ventriculară (T). Proiecția celor trei axe pe D_I determină deflexiuni pozitive, iar pe D_{III} , deflexiuni negative - axă concordantă (fig. 41).

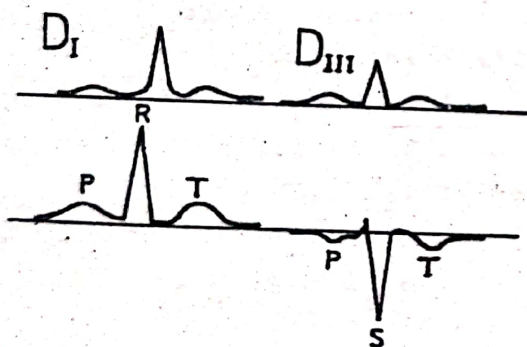


Fig. 41

Axă electrică la stînga prin factor anatomic (axă la stînga de poziție).

Tulburări în electrogeneză prin factori patologici cardiaci determină axa de depolarizare ventriculară (R), să se orienteze într-un sens iar cea de repolarizare (T), în sens opus. În D_I complexul ventricular este pozitiv iar unda T negativă, în timp ce în D_{III} , complexul este dominant negativ (S), iar unda T este pozitivă axă discordantă, cu semnificație patologică.

4. Analiza cronologică și morfologică a deflexiunilor (unda P, complex QRS, unda T, U) și intervalelor (P-R, Q-T), denivelările segmentului ST.

5. Cunoașterea vârstei, diagnosticului clinic și eventualele droguri administrate, sînt importante pentru interpretarea traseului electric.

6. Trebuie să analizăm în ce măsură modificările electrocardiografice se încadrează în tabloul clinic și în datele celorlalte examinări de laborator.

Electrocardiograma patologică

A R I T M I I

Tulburările ritmului cardiac pot fi produse prin următoarele mecanisme :

- tulburări în formarea impulsurilor;
- tulburări ale conducerii stimulului;
- tulburări combinate în mecanismul de formare și cel de conducere ale impulsurilor.

Aritmii prin tulburări în formarea impulsurilor

a) tulburarea ritmului sinusal

- a r i t m i a sinusală respiratorie, este cea mai frecventă modificare de ritm întîlnită, avînd semnificație fiziologică. Se recunoaște pe ECG prin neregularitatea în succesiune a complexelor ventriculare, intervale R-R variabile, P-R normal și QRST normal. Această neregularitate este condiționată de respirație prin creșterea frecvenței în inspir și rărire treptată în expir. Poate fi întîlnită la copii și tineri sănătoși, la subiecți cu dereglare vegetativă, în convalescența bolilor infecțioase;

- t a h i c a r d i a sinusală, reprezintă accelerarea ritmului sinusal peste valorile normale admise în funcție de vîrstă și sex. Pe ECG se constată o succesiune mai frecventă a complexelor PQRS, cu o morfologie normală (fig. 42). Se recunoște prin scurtarea proporțional cu frecvența intervalului P-R sau P-Q, precum și a segmentului T-P, uneori unda T și P putînd fuziona și dînd aspectul T + P. Numărul de stimuli emiși de nodulul sinusal variază între 90-140/minut. Dacă frecvența cardiacă depășește 100/minut, se constată modificări în morfologia complexului ventricular (croșete), denivelări ale segmentul ST și modificări ale undei T, ca expresie a deficitului de irigație funcțională sau organică a mio-

cardului.

Apare în toate stările de hipersimpaticotonie, dar și ca un mecanism compensator în condițiile scăderii debitului cardiac;

- bradycardia sinusală apare atunci când numărul de stimuli emiși variază între 40-60/minut. Traseul prezintă modificări inverse ca în tahicardie, alungirea intervalului P-Q sau P-R și a segmentului T-P, proporțional cu frecvența (fig. 43). Apare datorită efectului direct sau indirect al vagului asupra nodului sinusal;

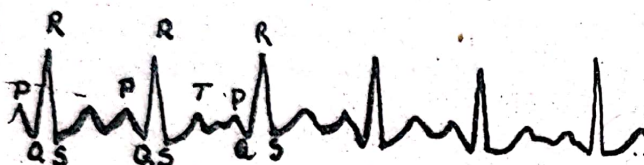


Fig. 42

Tahicardie sinusală, diastolele scurtate (segment T-P).

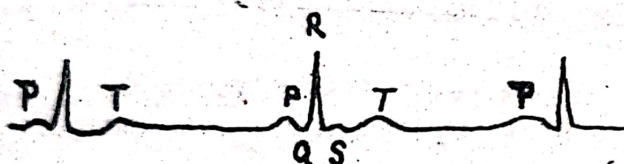


Fig. 43

Bradicardie sinusală, diastole lungi (T-P).

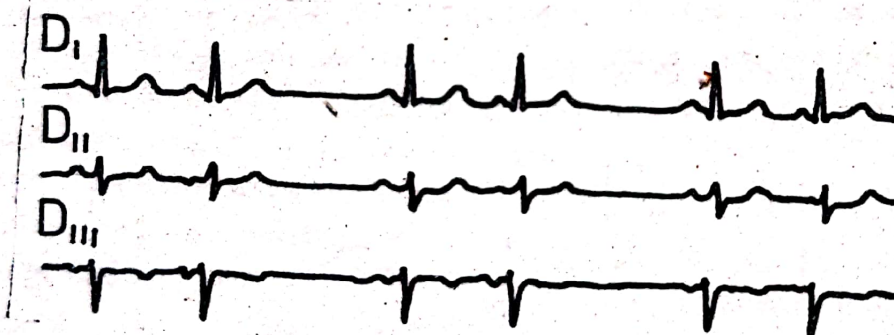


Fig. 44 - Extrasistole atriale cu pauză compensatorie

b) ritmuri extrasinusale; extrasistolele sînt contracții premature ale miocardului, prin descărcarea unui focar ectopic. Aritmia extrasistolice are aspect ECG, variat, condiționat de locul unde apare focarul ectopic;

- extrasistolele atriale, se recunosc prin modificările morfologice ale undei P care sînt cu atît mai exprimate, cu cît centrul ectopic este situat mai departe de nodul sinusal; intervalul P-R este mai scurt, complexul QRS are aceeași

morfologie ca și ritmul de bază; pot fi urmate de pauză compensatorie (fig. 44) fără a fi o regulă, izolate sau în salve; când salvele sînt de durată mai mare apare tahicardia paroxistică;

- extrasistolele jonționale (nodale), pleacă din zona jonționii atrio-ventriculare (fig. 45).



Fig. 45

Extrasistole jonționale (nodale) a) superioare; b) medii; c) inferioare (mecanism de producere)

Se caracterizează ECG prin unde P negative care variază ca localizare față de complexul QRS normal ca morfologie, în funcție de sediul unde ia naștere excitația ectopică.

Undele P sînt negative deoarece depolarizarea auriculară se efectuează de jos în sus (de la nodulul atrioventricular către auricul). Astfel cînd centrul ectopic este situat jonțional superior, unda P este negativă în D_{II} , D_{III} și aVF ; cînd este situat jonțional mediu, unda P este inclusă în QRS, iar dacă este situat jonțional inferior, unda P este negativă și urmează imediat după QRS (fig. 46).

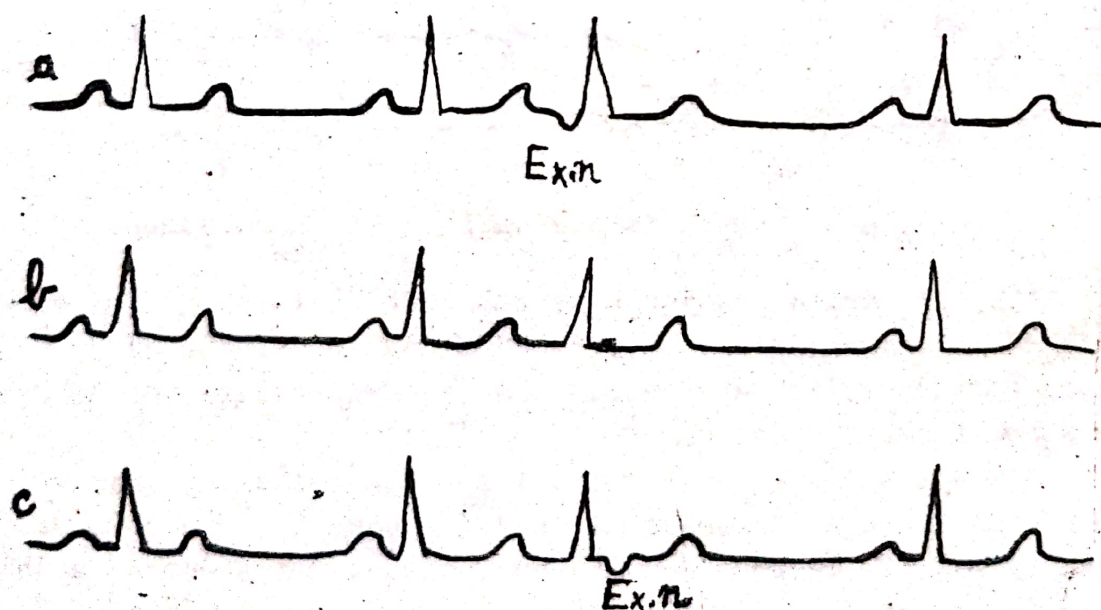


Fig. 46 - Tipuri de extrasistole nodale:

a) superioare; b) medii; c) inferioare.

- extrasistolele ventriculare, apar în urma unui stimul plecat dintr-un focar hiperexcitabil ventricular. ECG au următoarele caractere : pe fondul unui ritm de bază (sinusal, fibrilație) apare un complex ventricular precoce, cu baza lărgită, neprecedat de unda P, foarte deformat, proporțional cu distanțarea centrului ectopic de fasciculul Hiss. Segmentul ST și T sînt modificate secundar, se opun complexului QRS, deoarece repolarizarea începe în ventriculul depolarizat, precoce (fig. 47).

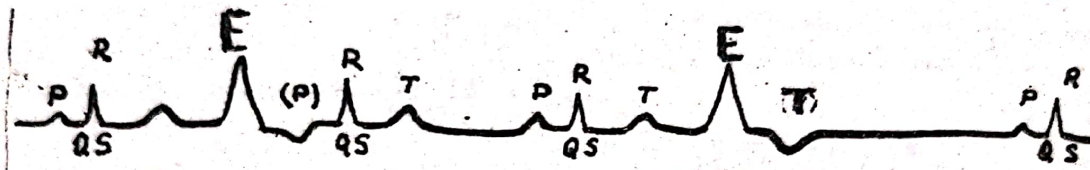


Fig. 47 - Extrasistole ventriculare interpolate

Cînd complexele extrasistolice sînt asemănătoare, denotă că sînt generate de un singur focar ectopic, și se numesc m o n o - m o r f e ; morfologia variabilă a QRS extrasistolice în aceeași derivație dovedește existența mai multor centrii ectopici, realizînd extrasistolele p o l i m o r f e.

Dacă centrul ectopic este în ventriculul stîng, deformarea QRS imită blocul de ramură dreaptă (BRD), iar dacă este în ventriculul drept, imită blocul de ramură stîngă (BRS),

Extrasistolele ventriculare pot fi ca și cele auriculare, izolate, în salve, sistematizate apărînd regulat după 2-3 contracții normale (bigeminate sau trigeminate), urmate de pauză compensatorie sau fără pauză - extrasistolele interpolate -, ce se intercalează între două contracții normale, fără să se tulbure ritmul fundamental (fig. 48).

Cînd extrasistolele ventriculare sînt urmate de pauză compensatorie intervalul cuprins între complexul care precede și cel care succede extrasistola, este egal cu de două ori intervalul dintre două sistole normale (fig. 48).

- t a h i c a r d i i l e p a r o x i s t i c e sînt ritmuri anormal de rapide (180/minut), regulate, care pleacă din afara nodulului sinusal, încep și se termină brusc. Clasificarea lor se face după nivelul la care se realizează mecanismul patologic

se declanșează criza.

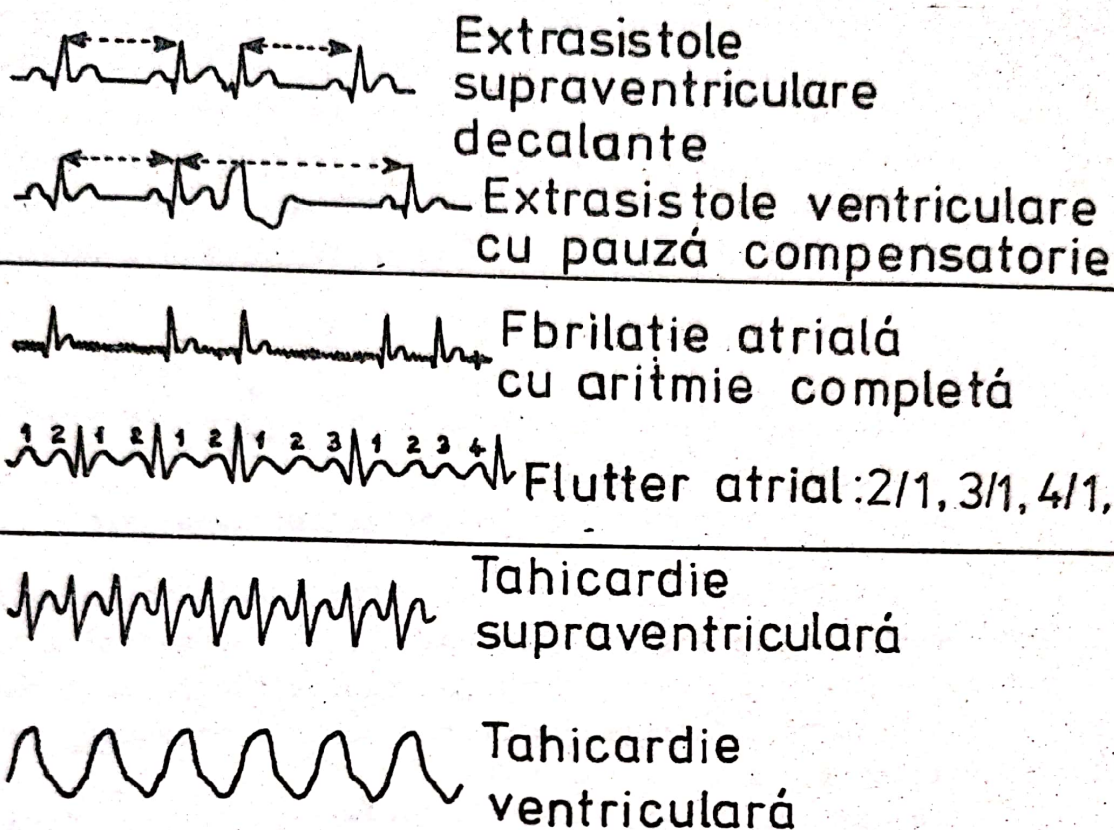


Fig. 48 - Prezentare sinoptică a principalelor tulburări de ritm.

Tahicardia paroxistică supraventriculară poate fi determinată de stimuli plecați din auricule sau de la nivel joncțional. Tahicardia paroxistică ventriculară este generată de stimuli plecați dintr-unul din ventriculi și este considerată, ca mecanism și ca aspect, o salvă lungă de extrasistole ventriculare, cu frecvența de peste 200/minut.

Flutterul atrial se datorește fie unei succesiuni rapide de stimuli plecați din musculatura atrială (centrul ectopic auricular), fie unei unde circulare realizată la nivelul auriculului prin mecanism de reintrare în teritoriile inițial activate. Diagnosticul ECG se bazează pe două elemente: absența undelor P, înlocuirea cu unde care au ramura ascendentă mai abruptă și ramura descendentă mai lentă, unde "P", fără a lăsa spațiu de linie izoelectrică (imită mai bine dinții de ferestruu).

Undele "F" se văd mai bine în D_{II} , D_{III} , aVF și V_I ; au o frecvență de 220-380/minut și o morfologie identică în aceeași derivație (fig.48); al doilea element ECG îl constituie succesiunea complexelor ventriculare, care pot întrerupe ou sau fără regularitate undele "F", în funcție de blocajul sistematizat (2/1, 3/1, 4/1) sau nesistematizat al stimulilor auriculari la nivelul nodulului atrio-ventricular.

Fibrilația atrială are un mecanism de producere asemănător flutter-ului. Se caracterizează ECG prin absența undei P care este înlocuită cu mici ondulații, cu frecvență foarte ridicată (400-600/minut) mereu variabilă. Aceste aspecte sînt bine vizibile în D_{II} , D_{III} , aVF, V_1 , V_2 și se înscriu peste segmentul ST și unda T. Complexele ventriculare se succed de obicei neregulat, între 80-300 complexe/minut (fibrilația cu ritm lent) sau pot ajunge în jur de 150/minut (fibrilație cu ritm rapid) (fig. 49). Morfologia QRS poate fi normală sau poate să prezinte modificări caracteristice cauzei fibrilației: stenoza mitrală, cardiopatie ischemică (modificări ST și T de tip ischemic) sau infarct de miocard (unda Q de necroză).

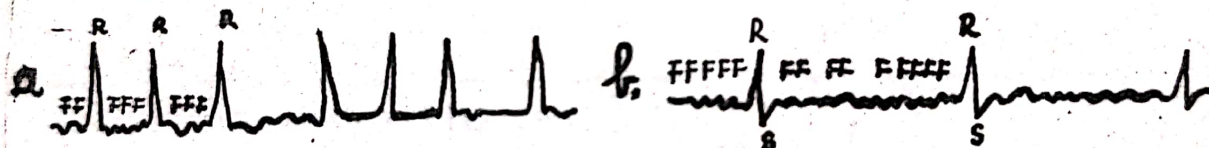


Fig. 49 - Fibrilație auriculară: a) forma tahicardică
b) forma bradicardică

TULBURARI DE CONDUCERE

Tulburările de conducere reprezintă întîrzieri ale vitezei de propagare sau întreruperea completă a propagării stimulului într-un anumit teritoriu al cordului.

Pot fi clasificate în raport cu mecanismul de producere după intensitatea conducerii stimulului și după nivelul la care se realizează tulburarea de conducere.

După intensitatea diminuării conducerii stimulului se cunosc următoarele tipuri de blocuri :

Tipuri de blocuri

Aspecte ECG ale blocului atrio-ventricular (fig. 50)

Bloc grad I:

încetinirea vitezei de conducere

Interval P-R cu durată mai mare de 0,20". Ventriclele răspund la fiecare stimul atrial.

Bloc grad II:

- Tip Luciani-Wenckebach (Mobitz I)
deprimare progresivă a conducerii, până la blocarea totală a stimulului.

Creștere progresivă a intervalului P-Q sau P-R, până la un moment dat când unda P nu mai este urmată de complex ventricular.

- Tip Mobitz II- blocare sistematizată sau nesistematizată a transiterii stimulului.

P-Q nemodificat, fix; bloc 3/2 sau 4/3 - din 3 stimuli atriali 2 sînt conduși la ventriculi.

- Tip 2/1

Din doi stimuli atriali numai unul este condus.

Bloc grad III:

disociație completă atrio-ventriculară; nici unul din stimuli nu este condus.

Atrialele se contractă după ritmul sinusal, ventriculele au un ritm idioventricular, propriu, lent.

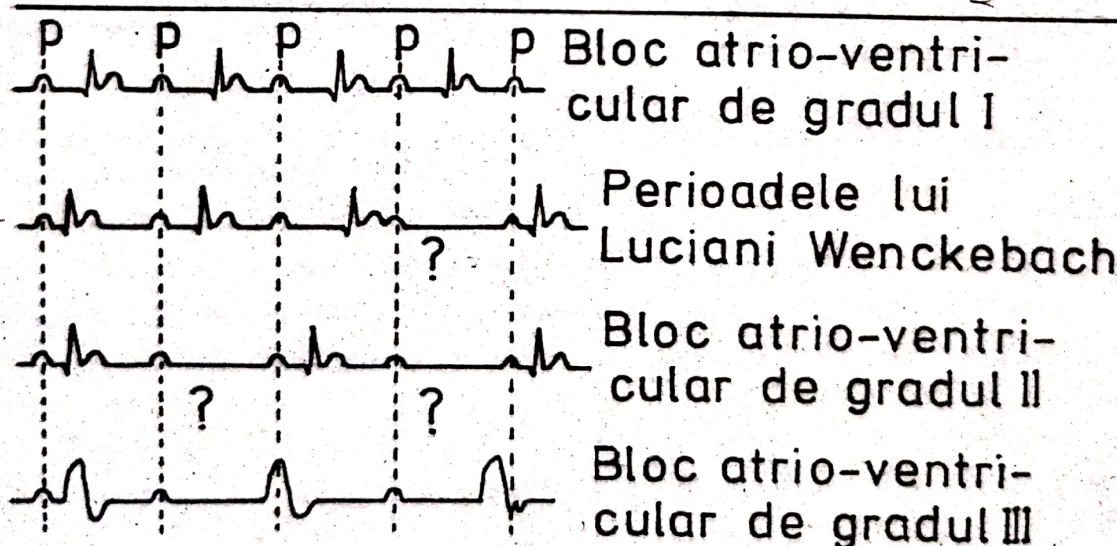
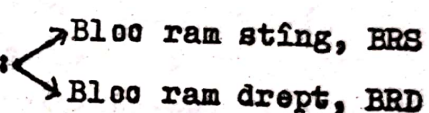


Fig. 50 - Tipuri de bloc atrio-ventricular după intensitatea tulburării de conducere.

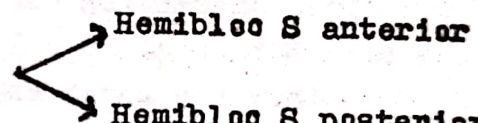
După nivelul tulburării conducerii se pot clasifica în :

- Bloc sino-atrial : propagarea stimulului din nodul sinusal la atriu drept este întârziată sau blocată.
- Bloc inter-atrial: conducerea stimulului de la atriu drept la cel stâng este deprimată sau blocată.
- Bloc atrio-ventricular: întârzierea sau blocarea transmiterii stimulului sinusal la ventriculi.
- Bloc intra-ventricular: tulburarea conducerii stimulului pe căile de conducere intraventriculare.

Dacă tulburarea are loc la :

-nivelul ramurilor fasciculului Hiss: 

-pe filetele ramului stîng :



-la nivelul joncțiunii rețelei Purkinje cu musculatura ventriculară :



Blocul de ramură stîngă - BRS

Fiziopatologic în BRS transmiterea stimulului emis de nodul sinusal este întreruptă la nivelul ramului stîng al fasciculului Hiss. În această situație activarea ventriculului DREPT se efectuează normal în timp ce depolarizarea ventriculului STING se realizează mai tîrziu, pe căi nespecifice din apropiere.

ECG se caracterizează prin anomaliile depolarizării și repolarizării VS : (fig. 51).

- devierea axei electrice la stînga - absența undei Q în V_5 și V_6 datorită depolarizării anormale a septului interventricular;
 - complex QRS cu baza lărgită peste $0,12''$ și platou;
 - deflexiunea intrinsecoidă peste $0,06''$ în precordialele stîngi ;
 - denivelarea segmentului ST.
- Unda T este discordantă față de complexul ventricular, negativă, asimetrică ; obișnuit D_I seamănă cu V_6 și D_{III} cu V_1 .

Blocul de ramură dreaptă - BRD

În BRD conducerea stimulului este întreruptă la nivelul ramului drept, în consecință ventriculul stîng se depolarizează normal, iar depolarizarea ventriculului drept întârzie,.

ECG, anomaliile vor fi mai evidente la porțiunea finală a complexului QRS (fig. 52) :

- lărgirea bazei complexului ventricular în D_I și V_6 de peste $0,12''$ pe seama undei S, mai amplă, împăstată, lentă;
- aspect caracteristic al undei R, care este în formă de "M", în V_1 , V_2 și D_{III} cu opoziție de fază terminală numai în V_1 , V_2 ;
- deflexiunea intrinsecoidă în precordialele drepte de peste $0,03''$;
- unda T discordantă sau difazică în D_{III} și în precordialele drepte.

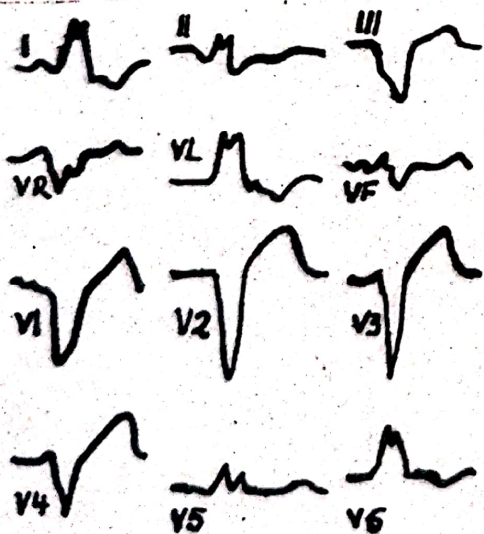


Fig. 51 Bloc de ram stîng, BRS

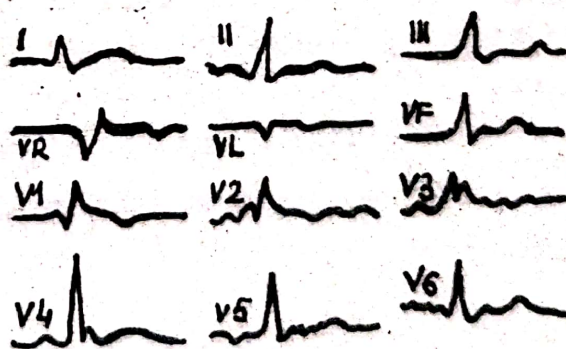


Fig. 52 Bloc de ram dr. - BRD pe cord orizontalizat.

HIPERTROFII

Condițiile hemodinamice care sollicită o cavitate a cordului determină cu timpul dilatația acestei cavități și îngroșarea peretelui său muscular. Hipertrofia anatomică nu se suprapune perfect hipertrofiei electrice.

Hipertrofii atriale H.A. Suprasolicitarea permanentă a auriculului, slab reprezentat anatomic, determină mai mult un proces de dilatare și mai puțin de hipertrofie. Acesta se traduce prin tulburări în procesul de depolarizare atrială, cu modificări în morfologia undei P și tulburări în procesul de repolarizare atrială.

Hipertrofia atrială stângă, HAS, se întâlnește frecvent în afecțiuni care crează un obstacol în fața auriculului stâng sau care cresc volumul său de umplere : stenoza și insuficiența mitrală, stenoza și insuficiența aortică, hipertensiunea arterială, coarctarea de aortă etc.. ECG se constată modificări ale undei P : axa deviată la stînga (P pozitiv în D_I și negativ în D_{III}), baza peste 0,10", amplitudinea normală sau crescută dar cu două vîrfuri (bifid), în D_I și bifazic (pozitiv-negativ) în D_{III} și precordialele drepte. Timpul necesar depolarizării atrului stîng crește, detașînd componenta stîngă de cea dreaptă, realizînd aspectul bifid "P mitral", cu prima cocoasă mai joasă, aparținînd atrului drept, iar a doua mai înaltă, atrului stîng (fig. 53).

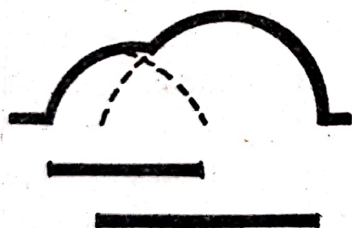


Fig. 53 - Hipertrofie atrială stîngă (accentuarea asincronismului de depolarizare).



Fig. 54 - Hipertrofie atrială dreaptă (dispariția asincronismului de depolarizare).

Hipertrofia atrială dreaptă, HAD, se întâlnește frecvent în: cordul pulmonar cronic, insuficiența și stenoza tricuspidiană, stenoza pulmonară, tetrada Fallot, defectul septal atrial, etc. Pe ECG se constată unda P înaltă, "P pulmonar", ascuțită, în D_{II} , D_{III} și aVF dar cu baza normală, durata nu depășește 0,11", deoarece întîrzierea depolarizării se face pe seama timpului de activa-

re mai tardiv fiziologic al atrului stîng (dispare asincronismul de depolarizare auriculară (fig. 54)). În derivațiile precordiale drepte, V_1 , V_2 componenta dreaptă are proiecție pozitivă, în timp ce componenta stîngă se proiectează negativ.

Hipertrofia și dilatarea poate interesa ambele atri, determinînd creșterea duratei dar și a amplitudinii undei P. În conducerile precordiale drepte (V_1, V_2), unda P este difazică, cu prima parte pozitivă, amplă și ascuțită, iar a doua parte negativă, largă, împăstată (fig. 55).

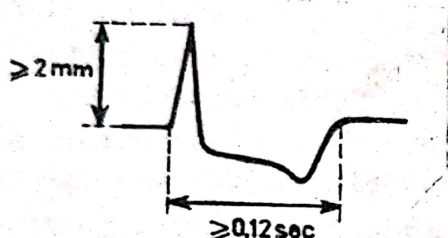


Fig. 55

Hipertrofia biatrială
(aspect în V_1)

Hipertrofii ventriculare - H.V. Electrocardiograma are importanță în diagnosticul precoce al HV, modificările ei apărînd desbicea înaintea modificărilor radiologice și clinice.

Hipertrofiile ventriculare produc anomalii ECG complexe: devierea axei electrice a cordului, modificarea procesului de depolarizare ventriculară (creșterea amplitudinii, voltajului și a duratei complexului QRS, întîrzierea deflexiunii intrinsecoidă în derivațiile precordiale ce privesc partea cu hipertrofie) și modificarea procesului de repolarizare (modificări ale segmentului ST și T de tip secundar).

Hipertrofia ventriculară stîngă, HVS, se recunoaște după următoarele modificări: R de amplitudine mare (peste 15 mm) în V_6 , D_I , aVL; S de amplitudine mare în V_1, V_2 ; T negativ asimetric în D_I, V_6, aVL (fig. 56) pozitiv asimetric în D_{III} ; deflexiune intrinsecoidă mai mare de 0,05" în V_5, V_6 ; durata QRS peste 0,09"; poziția axei electrice 0 și -45° (axă la stînga = R_I, S_{III}).

ECG modificată de tip HVS se întîlnește în cardiopatii hipertensive, cardiopatie ischemică, insuficiență aortică, stenoză aortică, insuficiență mitrală și unele cardiopatii congenitale.

Hipertrofia ventriculară dreaptă, HVD, se recunoaște după

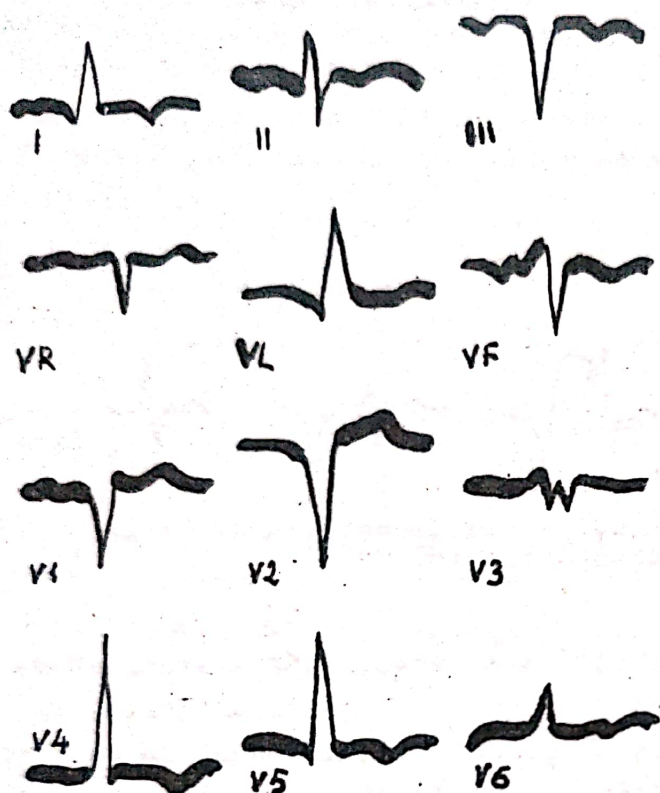


Fig. 56 - Hipertrofie ventricu-
lară stângă, HVS, pe un cord ori-
zontalizat.

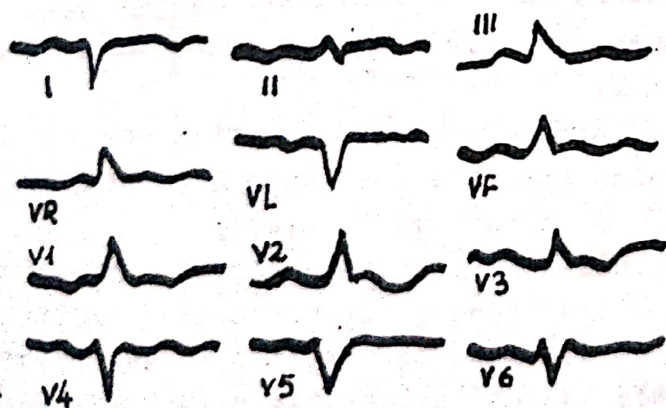


Fig. 57

Hipertrofie ventriculară
dreaptă - H.V.D.

următoarele modificări: R
de amplitudine mare în V_1 ,
 V_2 , D_{III} și aVF; S de ampli-
tudine mărită în D_I , aVL, mai
puțin în V_5 , V_6 (fig. 57),
modificări ST și T de tip
secundar în D_{III} , V_1 , V_2 ;
deflexiune intrinsecă întâr-
ziată peste $0,03''$ în V_1 , V_2 ,
devierea axului QRS spre
dreapta la peste 90° ;

HVD apare în stenoza
arterei pulmonare, hiperten-
siunile pulmonare primare
și secundare, unele cardio-
patii congenitale, (Fallot),
stenoza mitrală avansată
(când sînt unde P de tip
mitral), cordul pulmonar
cronic (cînd există și unde
P de tip pulmonar).

Hipertrofia biventri-
culară asociază elemente ECG
din ambele grupe.

TULBURĂRILE DE IRIGAȚIE CORONARIANĂ

Tulburările de irigație se manifestă prin aspecte ECG variate în raport cu gravitatea alterărilor miocardului. Ischemia miocardică și consecințele ei histopatologice - leziunea și necroza - au aspecte ECG caracteristice, care se întâlnesc asociate în infarctul de miocard (fig. 58).

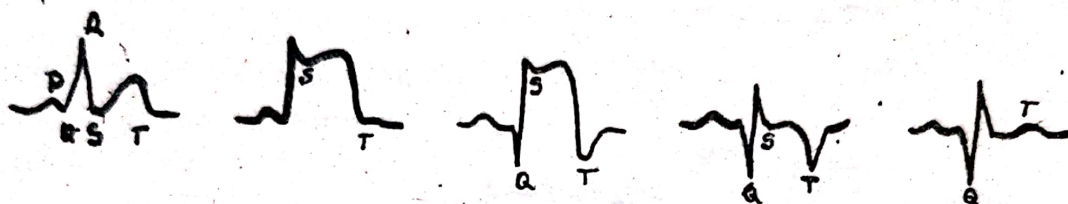


Fig. 58 - Schema evoluției electrocardiografice a infarctului de miocard.

Ischemia produce o întârziere a repolarizării zonei afectate. Electrocardiograma se traduce printr-o modificare morfologică a undei T care devine ascuțită și simetrică. Sensul în care se înscrie, este în raport cu poziția electrodului explorator; negativă când electrodul se află direct în fața zonei ischemiate, pozitivă când între electrod și regiunea afectată se găsește un strat miocardic indemn.

Leziunea produce modificări ale intervalului ST, deoarece unda de depolarizare este blocată în dreptul leziunii. Astfel electrocardiografic fenomenul apare prin denivelarea segmentului ST, întotdeauna în sens invers undei T.

Necroza, neproducând curenți de acțiune, modifică echilibrul forțelor electrice determinând apariția unei unde Q patologice (adâncime mai mare ca 25 % din R și durată peste 0,03").

În rezumat, negativarea undei T, supradenivelarea segmentului ST și prezența unei Q patologice, constituie "semnele directe" ale infarctului miocardic (fig. 59). După derivațiile în care apar aceste semne se poate stabili localizarea topografică a infarctului.

În funcție de localizarea infarctului, în alte derivații se înscriu unde T pozitive, ascuțite, subdenivelarea segmentului ST,

complexe R neprecedate de unda Q, modificări ce poartă denumirea de "semne indirecte" de infarct și realizează împreună cu semnele directe, "aspectul ECG în oglindă".

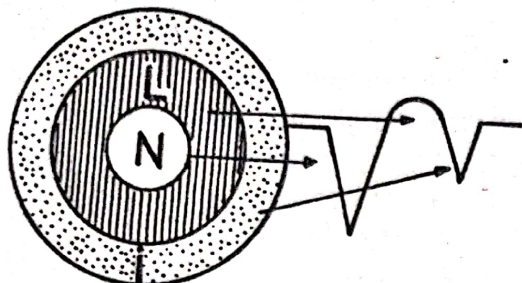


Fig. 59

Corepondentul ECG, al obstrucției coronariene :

I = ischemie;

L = leziune

N = necroză

- Infarctul anterolateral prezintă semnele directe în aVL, precordialele $V_3 - V_5$ și aspect analog în D_I și D_{II} .
- Infarctul posteroinferior apare cu semnele directe în D_{III} aVF și mai puțin în D_{II} . În $V_1 - V_4$, aVL și D_I se constată semne indirecte.
- Infarctul anteroseptal se evidențiază prin semne directe în precordialele drepte V_1, V_2, V_3 .
- Infarctul anterior întins se pune în evidență prin semne directe în toate derivațiile precordiale, precum și în D_I și D_{II} .

ECG în tulburările electrolitice

E.C.G. permite aprecierea concentrației electrolitilor intracelulari.

Hiperpotasiemia se traduce prin P și R de amplitudine redusă, interval P-R și baza QRS alungite, T mare, simetric, ascuțit, tulburări de ritm (ritm jonțional). Acest aspect presupune nefropatii acute sau cronice, insuficiență corticosuprarenală, stare de acidoză.

Hipopotasiemia determină modificări ECG de sens invers celor determinate de hiperpotasiemie; în plus unda U crește progresiv în amplitudine și fuzionează cu T ($T + U$), creind impresia alungirii intervalului Q-T. Survine în deficitul alimentar de potasiu, poliurie, deshidratări excesive (diaree, vărsături), după tratament îndelungat cu insulină.

Hipocalcemia evoluează cu alungirea Q-T, iar hipercalcemia cu scurtarea intervalului Q-T.

În afara dezechilibrelor electrolitice care determină tulburări în repolarizarea ventriculară, modificări ale fazei terminale mai pot fi întâlnite în următoarele condiții : (fig. 60)

ISCHEMIE- -LEZIUNE SUBEPICARDICĂ-			ISCHEMIE-LEZIUNE SUBENDOCARDICĂ-
ISCHEMIE SUBEPICARDICĂ			ISCHEMIE SUBENDOCARDICĂ
ISCHEMIE SUBEPICARDICĂ MINORĂ			LEZIUNE SUBENDOCARDICĂ MINORĂ
PERICARDITĂ ACUTĂ (STADIUL 1)			ISCHEMIE SECUNDARĂ (HIPERTROFIE, BLOC)
ISCHEMIE SECUNDARĂ+ ISCHEMIE PRIMARĂ SUBEPICARDICĂ			ISCHEMIE SECUNDARĂ+ ISCHEMIE PRIMARĂ SUBENDOCARDICĂ
HİPOKALIEMIE			HİPERKALIEMIE
DIGITALĂ			CHINIDINĂ

Fig. 60 - Anomalii ale repolarizării ventriculare

→ modificări numite "secundare" unor anomalii ale repolarizării ventriculare. Astfel în unele hipertrofii ventriculare și blocuri complete de ramură, punctul jonțional este discret subdenivelat, iar segmentul ST descendent se prelungește cu o undă T asimetrică inversă;

- modificări numite "primare", în condițiile ischemiei și leziunilor miocardice de origine coronariană. Supradenivelarea ST traduce leziunea subepicardică, iar subdenivelarea leziunea subendocardică. O undă T ascuțită și simetrică semnifică : ischemie subepicardică dacă este negativă și ischemie subendocardică dacă este pozitivă ;

- pericardita, la început supradenivelare concavă a segmentului ST, apoi aplatizarea ST-T, apoi negativarea undei T, dar în formă difuză în toate derivațiile (fig. 61);

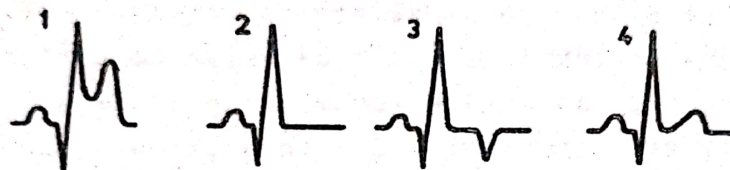


Fig. 61 - Cronologia tulburărilor de repolarizare ventriculară în pericardite : 1- supradenivelare ST; 2- aplatizare ST; 3- negativarea undei T; 4- normal.

- anomalii medicamentoase : digitala determină deprimarea segmentului ST mai pronunțată în derivațiile cu complexe ventriculare mari și alungirea intervalului P-R; chinidina modifică precoce faza terminală prin aplatizarea undei T, sau T negativ și determină alungirea intervalului Q-T cu segmentul ST subdenivelat.

2. FONOCARDIOGRAFIA, F.C.G.

Activitatea ritmică a cordului generează o serie de vibrații dintre care unele se percep tactil (ca pulsul arterial sau șocul apexian) iar altele acustic.

FCG este metoda de înregistrare grafică a fenomenelor sonore (zgomote, sufluri, clicuri) produse de inima în acțiune, în funcție de timp. Zgomotele și suflurile generate de inimă se propagă prin diferite planuri ale toracelui, până la suprafață, unde se manifestă ca fenomene vibratorii. La suprafață aceste fenomene vibratorii pot fi ascultate cu urechea sau sînt captate de un microfon, amplificate, filtrate și în final înregistrate pe hîrtie.

Filtrele sînt necesare pentru a putea înregistra întreaga gamă de vibrații produse de inimă. Fără filtre, în înregistrare predomină frecvențele joase (produse de zgomote) iar frecvențele înalte (produse de sufluri), fiind amortizate, nu se înregistrează. Filtrele împreună cu microfonul, care transformă vibrațiile acustice în impulsuri electrice constituie partea esențială a unui fonocardiograf.

În practică se folosesc poligrafe ale căror filtre acoperă cel puțin următoarele game de frecvență :

- frecvențe joase 35-50 Hz/sec.
- frecvențe medii joase 70-100 Hz/sec.
- frecvențe medii înalte 140-200 Hz/sec.
- frecvențe înalte 250-400 Hz/sec.

Tehnica de înregistrare. Este nevoie de o încăpere cît mai liniștită, izolată de sursele sonore (zgomote de stradă, aparate electrice în funcțiune în camerele vecine, telefon). Bolnavul va sta cu toracele dezvelit, în decubit dorsal, așezat pe un pat comod, complet relaxat, cu partea superioară a corpului ridicată la un unghi de $30-45^{\circ}$ față de orizontală. Pentru a obține o bună cooperare din partea bolnavului, i se va explica pe scurt că examenul nu presupune nici un risc. La copii este necesară uneori, o premedicație sedativă cu 30 minute înainte.

Alegerea focarelor de înregistrare, variază de la caz la caz, în raport cu ceea ce se aude la ascultația cu stetoscopul și

ceea ce merită să fie înregistrat. Majoritatea laboratoarelor folosesc următoarele 4 focare: apex și spațiul al IV-lea intercostal parasternal stîng pentru valva mitrală, spațiul al II-lea intercostal parasternal stîng (focarul pulmonarei) și drept (focarul aortei) (fig. 62). Dacă un fenomen sonor predomină în alte zone, se va plasa microfonul în acel loc, (focarul Erb, subclavicular stîng etc.).

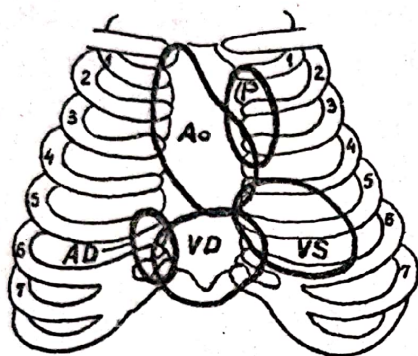


Fig. 62 - Zonele de auscultare ale feței anterioare a toracelui; VS = zona ventriculului stg; VD = zona ventriculului dr.; AD = zona atrului dr.; Ao = zona aortei ascendente; P = zona pulmonarei.

Montarea microfonului pe torace se efectuează după ce s-au fixat electrozii pentru ECG. Înregistrarea D_{II} a ECG se face pe primul canal, deci în partea de sus a hirtiei și este absolut necesară pentru aprecierea cronologiei zgomotelor și a suflurilor și pentru calcularea anumitor intervale.

Înregistrarea fonc se efectuează în "expir relaxat". Bolnavul inspiră adînc, apoi expiră lent și către sfîrșitul expirului, oprește respirația pentru cîteva secunde. În

acest timp (20-30") se înscrie fonocardiograma la un focar, după care bolnavul reia respirația. Dacă nu se poate obține oprirea respirației bolnavul va fi solicitat să respire calm. Respirația calmă este preferabilă pentru studierea zgomotului II.

Viteza de înregistrare este de 50 mm/sec., deoarece morfologia suflurilor se apreciază mai bine la această viteză. Pentru fiecare focar se înregistrează un traseu care să conțină cel puțin 3-5 cicluri cardiace corect înregistrate.

Analiza curbelor FCG. Se examinează separat fiecare zgomot sau suflu. Pentru a se putea susține că un grup vibrator este un suflu sau zgomot real și nu un artefact, trebuie să fie găsit mereu în același loc al revoluției cardiace, pe tot traseul unui focar.

Trebuie să se precizeze dacă zgomotele sînt normale sau nu, ca amplitudine, durată și poziție în ciclul cardiac (cronologia) și care este originea zgomotelor sau suflurilor supraadăugate (val-

vular, vascular, pericardic sau extracardiac).

Pentru a se putea aprecia originea lor se va analiza localizarea cronologică în cadrul ciclului cardiac (reper ECG), localizarea topografică pe torace a focarului maxim și a iradierilor, forma și tonalitatea și în sfârșit variabilitatea ca intensitate și poziție în raport cu respirația sau diferitele teste de încălzire.

Zgometele normale

Zgomotul I - Z_1 - este situat în dreptul ultimei jumătăți a complexului QRS și se înregistrează cu maximum de intensitate în spațiul al IV-lea intercostal parasternal stîng și apex. Este format din trei grupe de vibrații : (fig. 63,)

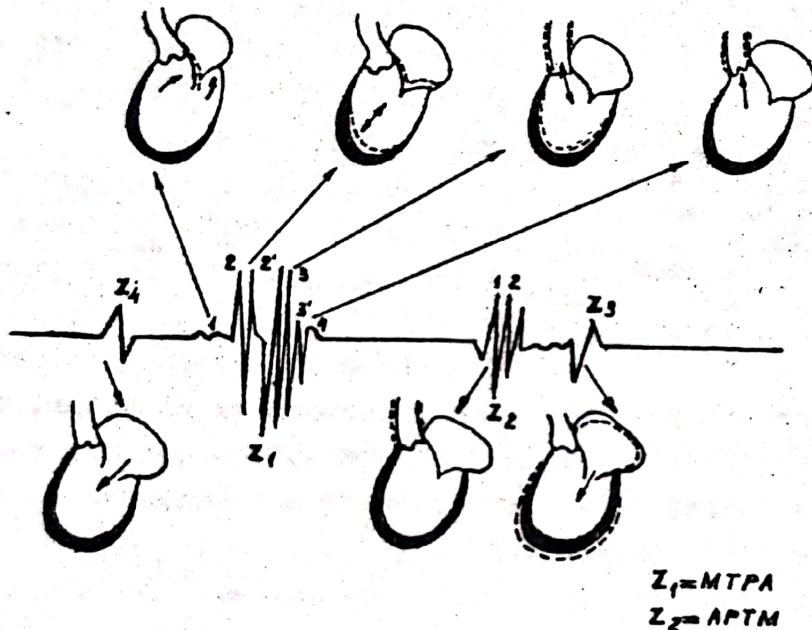


Fig.63 - Geneza zgomotelor cardiace

- Z_I : 1-segmentul inițial de joasă frecvență; 2-segmentul mijlociu principal, de frecvențe înalte dat de închiderea mitralei(M); 2'- închiderea tricuspidei(T); 3 și 4-segment terminal, de frecvențe joase, produs de trecerea sîngelui în vasele mari (pulmonară, aortă);
- Z_{II} : 1-inchiderea valvelor sigmoide aortice (A); 2-inchiderea valvelor sigmoide pulmonare (P);
- Z_{III} : zgomot muscular de frecvențe joase, dat de vibrarea pereților ventriculari în perioada de umplere rapidă pretelediastică;
- Z_{IV} : zgomot atrial.

- segmentul inițial, vibrații mici de frecvență joasă, determinate de intrarea în contracție a miocardului ventricular, în special stîng;

- segmentul principal, înregistrat pe frecvențele înalte, cu două componente ample, mitrală (M) cea mai mare și tricuspidă (T), în momentul închiderii valvulelor respective și tensionării. Deschiderea valvulelor sigmoide ale aortei și pulmonare nu se înregistrează

- segmentul terminal, vibrații mici de frecvențe joase ale pereților aortei (A) și pulmonarei (P) sînt produse de trecerea sîngelui în vasele mari (componenta vasculară).

Z_I este amplu la copii, adolescenți, în stenoza mitrală, bloc a-v complet (variabil), P-R scurtat (sub 0,12 sec.), extrasistole. Poate fi micșorat la obezi, în emfizem pulmonar, revărsat pleuro-pericardic, insuficiență mitrală, stenoză aortică, infarct miocardic acut, bloc a-V grad I, BRS. Durata Z_I este 0,08-0,12 sec.

Zgomotul II - Z_{II} - apare imediat după sfîrșitul undei T, la o distanță ce variază pînă la 0,04 sec.; se înregistrează cel mai bine în zonele de ascultație ale pulmonarei (spațiul II intercostal parasternal stg).

Z_{II} este format din trei grupe de vibrații, dar din punct de vedere fonocardiografic și clinic, vibrațiile segmentului principal, care provin din închiderea sigmoidelor aortei (A) și ale pulmonarei (P), au rolul principal. Uneori cele două componente principale ale Z_{II} sînt net despărțite (dedublare la baza cordului a Z_{II} prin asincronism sigmoidian). Dedublările fiziologice sînt caracterizate prin accentuarea lor în inspir (0,04 sec.) și diminuarea pînă la dispariție în expir. Durata totală a vibrațiilor segmentului principal este de aproximativ 0,08 sec. orice creștere peste această limită atrăgînd atenția asupra unor zgomote supraadăugate sau asupra unui suflu protodiastolic.

Zgomotul III - Z_{III} - este determinat de umplerea bruscă a cavităților ventriculare, la începutul diastolei, după deschiderea valvelor atrioventriculare. Apare la 0,12-0,18" de la începutul zgomotului I. În mod normal nu se aude (decît eventual la tineri), dar deseori se înscrie pe fonocardiogramă în focarul apexian sub forma a 2-3 oscilații mici, de foarte joasă frecvență.

Zgomotul IV - Z_{IV} - sau atrial, este determinat de umplerea bruscă a cavității ventriculare sub influența contracției atriale. Apare la scurt timp, 0,04-0,12", după sfârșitul undei P. Se aude rareori (la copii), dar se înscrie pe fonocardiogramă sub forma unor vibrații de amplitudine mică și frecvență joasă, în focarul apexian.

Zgomotul III și zgomotul IV, zgomote diastolice, sînt mai ales apanajul oamenilor tineri. Cînd intensitatea lor crește, devenind audibile, se realizează ritmul de galop. Dacă ritmul este tahicardic, cele două zgomote se pot suprapune, realizînd galopul de sumă.

În afara fenomenelor acustice normale ale cordului, FCG poate preciza existența dedublărilor zgomotelor inimii sau accentuarea (întărirea) uneia dintre componentele zgomotelor normale, cît și prezența altor fenomene acustice anormale cum sînt: clacamentele, clicurile (vibrații de frecvență mijlocie sau mai înaltă, cu durată foarte scurtă) și suflurile cardiace.

Suflurile reprezintă fenomene vibratoare cu o durată mai lungă decît a zgomotelor și cu o reprezentare mai bogată în frecvențele medii și înalte. Iau naștere în inimă sau vase, prin următoarele mecanisme reprezentate schematic în fig. 64.

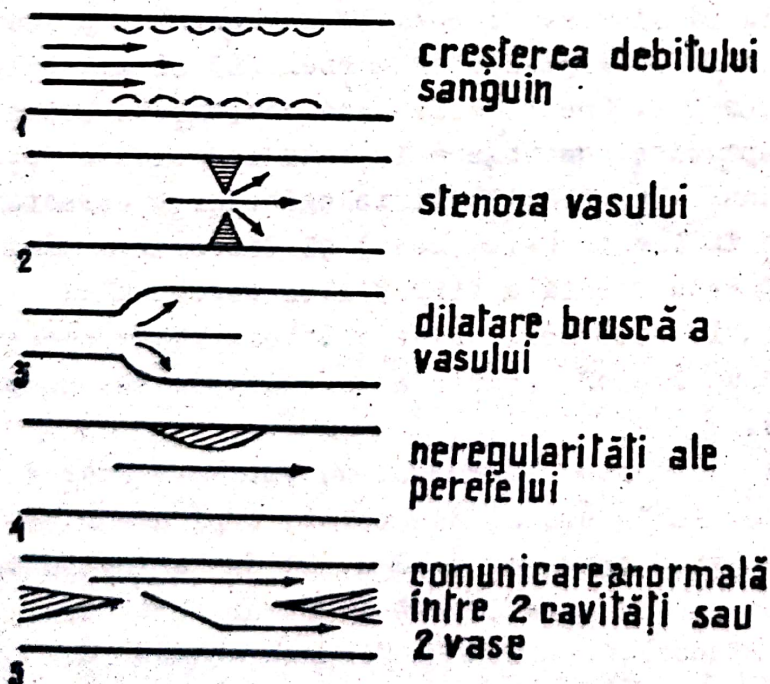


Fig. 64

Mecanismele de producere a suflurilor

În terminologia curentă utilizată pentru aprecierea poziției unui suflu sau zgomot supraadăugat în ciclul cardiac, sistela mecanică ventriculară corespunde distanței de timp ce desparte începutul Z_I de începutul Z_{II} (fig. 65). Această perioadă de expulzie

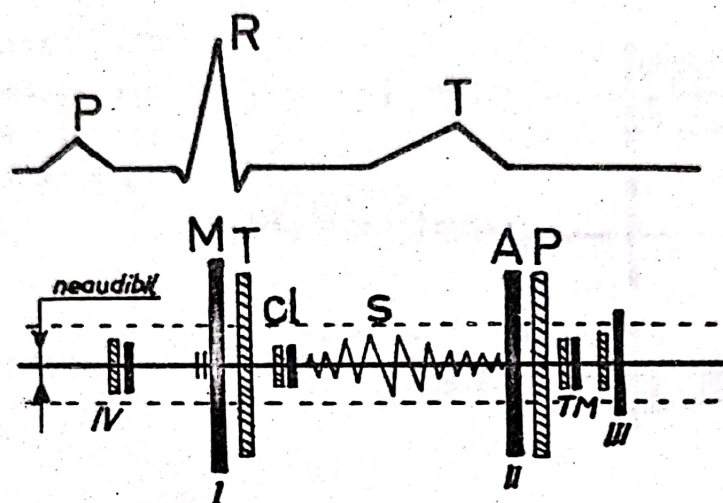


Fig. 65 - Fonocardiograma normală : M=mitrală închidere, T= tricuspida închidere, Cl= componenta terminală a Z_I (din care se formează clacmentul protosistolico), S= vibrații sistelice, A= componenta aortică a Z_{II} , P= componenta pulmonară a Z_{II} , TM= tricuspida și mitrală deschidere.

ventriculară, este împărțită arbitrar în trei segmente de durată egală, cu limite neprecizabile: protosistolico, mezosistolico și telesistela. Diastola ventriculară este subîmpărțită în mai multe segmente de durată diferită: protodiastola (de la sfârșitul Z_{II} pînă la Z_{III}), perioada de umplere rapidă (Z_{III}), mezodiastola (de la Z_{III} la Z_{IV}), perioada contracției atriale (Z_{IV}) și presistola (pînă la Z_I).

Acești termeni se utilizează pentru a indica poziția unui zgomot sau unui suflu: protosistolico, mezosistolico, telesistolico.

Termenul de holosistolico (pansistolico) corespunde unui suflu care ocupă toată sistela (fig. 66). FCG permite aprecierea exactă a cronologiei zgomotelor și suflurilor precum și a morfologiei acestora (fig. 67).

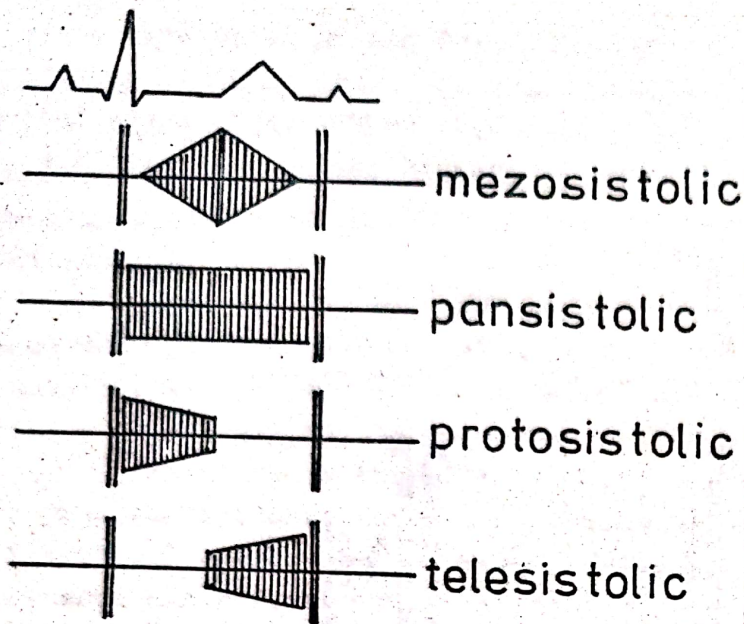


Fig. 66

Clasificarea suflurilor sistolice în raport cu poziție și durata lor în sistolă.

protodiastolic
(insuf.Ao)

protodiastolic
(insuf.AP)

mezo-telediasstolic

mezodiasstolic

telediasstolic

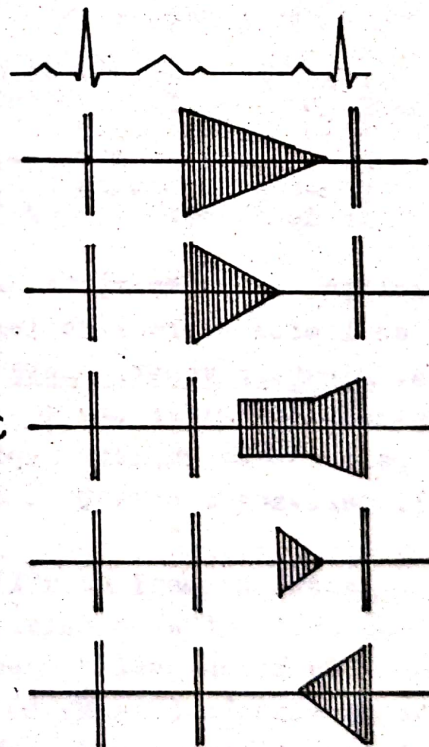


Fig. 67 - Clasificarea suflurilor diastolice în raport cu poziția și durata lor în diastolă.

Correspondența pe terace al fecturului de maximă intensitate a unui fenomen vibrator se determină prin compararea amplitudinii înregistrate în diferitele focare, mai ales în frecvențele înalte. După zona unde se înregistrează cu maximum de intensitate se poate preciza originea respectivului suflu : mitral (fig. 68), aortic,

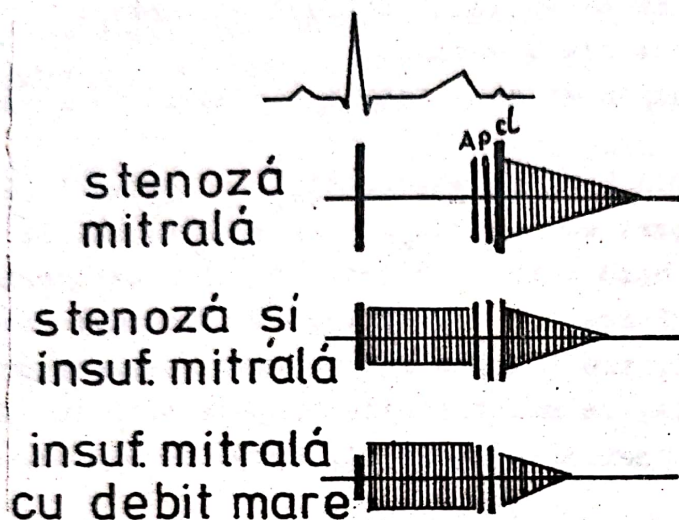


Fig. 68

Suflurile sistolice și diastolice în zona de ascultație a V8.

pulmonar sau a formă de malformație congenitală de cord - persistentă de canal arterial-(fig. 69).

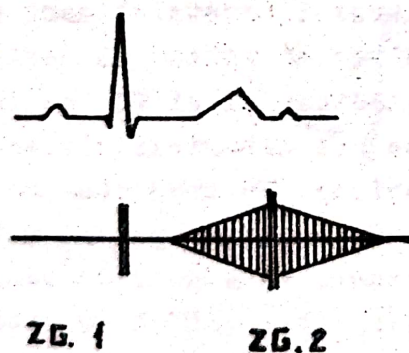


Fig. 69

Suflu sistole-diastolic (continuu).

Dintre toate elementele normale și patologice ale ascultației inimii suflurile sistolice ridică cele mai dificile probleme de diagnostic. Aceasta deoarece pot exista în cele mai variate cardiopatii valvulare și miocardice, dar pot fi compatibile și cu o inimă sănătoasă (suflu sistolic anorganic).

Diagnosticul unui suflu sistolic anorganic se poate pune pe baza următoarelor date :

- a) contextul clinic, radiografia cordului și ECG normale;
- b) locul de producere electiv în focarul pulmonar sau parasternal stâng spațiul 3-4 intercostal; mai puțin frecvent pot fi întâlnite în focarul apexian și excepțional în focarul aortic;
- c) ocupă numai o parte din sistolă;
- d) dispar în ortostatism și sînt foarte variabile cu respirația.

Avantajul major al FCG față de ascultație este posibilitatea unui examen cronologic în raport cu o serie de curbe de referință (sfigmogramă, puls venos) pe baza cărora se poate preciza cu ușurință sediul leziunii (valva aortică sau valva tricuspidă). Cu toate acestea ascultația corectă a cordului, are o deosebită valoare deoarece prin executarea unor manevre simple, ca modificările respiratorii sau proba Valsalva, permite adesea precizarea sediului, drept sau stîng, al suflului.

3. PULSUL CAROTIDIAN, (PC)

PC reflectă variațiile de volum ale carotidei în cursul ejeției ventriculului stîng. Studiul curbei PC sau femural, este indicată pentru completarea diagnosticului FCG, pentru aprecierea gradului de alterare a mecanicii ventriculare, pentru diagnosticul leziunilor valvulare aortice și sclerozei peretelui aortic.

Principiu. Forma, amplitudinea și viteza de deplasare a unei pulsatile depind de factorii hemodinamici ai VS (rapiditatea, durata și mărimea expulsiei) cît și de cei arteriali, (elasticitatea aortei și rezistența vaselor periferice). Un traductor cu cristal piezoelectric aplicat pe regiunea unde se simte pulsul arterial, transformă vibrațiile mecanice în impulsuri electrice echivalente, care sînt apoi amplificate și înregistrate. Astfel se obține sfigmograma carotidiană, femurală sau apexocardiograma.

Tehnica. Pregătirea bolnavului este identică cu cea descrisă la capitolul de fonocardiografie. Subiectul stă culcat pe masa de examen, cu toracele descoperit, avînd electrozii de ECG montați pe membre. Capul pacientului stă culcat pe pat fără pernă, cu fața ușor rotată spre partea unde palpăm artera, cu mușchii gîtului relaxați.

Pulsul se palpează în treimea mijlocie a gîtului între muș-

ghiul sternocleidomastoidian și laringe. După ce s-a însemnat locul, se aplică capsula receptoare pe piele și se apasă delicat pînă se simte prin ea pulsul transmis. Apăsarea nu trebuie să fie prea insistență, deoarece artera poate fugi de sub capsulă.

Pentru a obține o curbă corectă, trebuie să se facă mai multe încercări. Inregistrarea propriu-zisă se face cu o viteză de 50 mm/sec. simultan cu ECG și FCG.

Analiza curbelor. Aspectul PC este foarte apropiat de curba de presiune intraaortică. Morfologia curbei, depinde de rezistența periferică, debitul sistolic și perioada de ejeecție a VS.

Curba PC, normal (fig. 70) este o undă amplă pozitivă, în

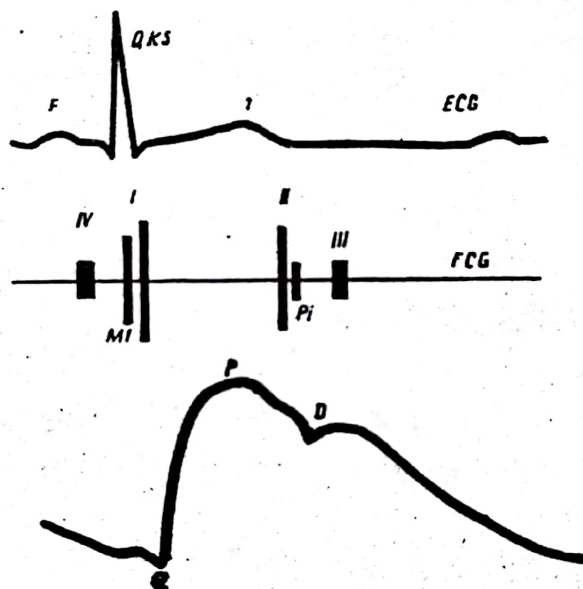


Fig. 70 - Aspectul normal al curbei pulsului carotidian e-deschiderea sigmoidelor aortei (piciorul pantei); P-vîrful pantei ascendente (amplitudinea maximă); D-incizura dicrotă.

timpul ejeecției singelui în aertă. Porțiunea inițială, anacrotă are o ascensiune rapidă, numită timp de ascensiune "T" (0,10-0,12 sec.) și corespunde perioadei de timp de la deschiderea sigmoidelor aortice (piciorul pantei) pînă cînd PC atinge amplitudinea maximă. Panta descendentă, pînă la incizura dicrotă poartă numele de pantă

catacrotă. Incizura dicrotă determinată de închiderea valvulelor sigmoide ale aortei marchează sfârșitul perioadei de ejeecție a VS. Unda dicrotă este largă și se datorește reflexiei undei sanguine. Punctele cronologice cele mai importante sînt piciorul și incizura dicrotă, deoarece între aceste puncte este faza de expulzie a VS.

Analiza morfologiei pulsului arterial, poate evidenția o serie de modificări. Astfel ateroscleroza modifică PC în raport cu gradul leziunilor vasculare, respectiv întîrzie apariția vîrfului maxim, iar unda dicrotă devine din ce în ce mai ștearsă.

Stenoza valvelor aortice determină vîrtejuri sanguine deasupra obstrucției, care apar ca mici oscilații neregulate pe curba pulsului carotidian. Cu cît stenoza este mai strînsă, cu atît viteza de creștere a presiunii este mai lentă și în consecință, vîrful maxim al pulsului arterial și panta ascendentă apar întîrziate.

Insuficiența aortică se caracterizează printr-o undă amplă a pulsului carotidian, cu versantul descendent abrupt și unda dicrotă jos situată. Incizura dicrotă este dispărută. Modificarea curbei apare însă numai în insuficiențele valvulare foarte importante.

4. PULSUL VENOS (PV)

Jugulograma sau PV reprezintă înregistrarea pulsațiilor peretelui venos al jugularei externe. Corespunde aspectului curbei de presiune intraatrială dreaptă și reflectă activitatea hemodinamică a cordului drept.

Variațiile de volum ale venelor gîtului sînt influențate și de condițiile de scurgere ale sîngelui spre terase și atriul drept.

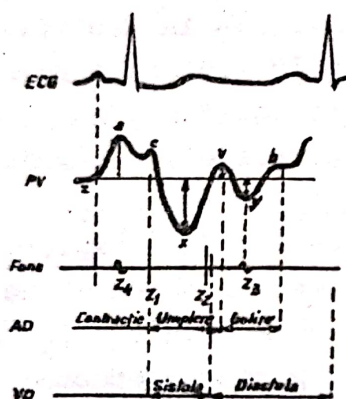
Pe baza morfologiei curbei PV, se poate pune diagnosticul unor leziuni anatomice (leziune tricuspida, comunicare interatrială). PV este uneori utilizat ca element de referință ECG, pentru diagnosticul diferențial al zgomotelor din perioada diastolică ventriculară.

Tehnica. Un traductor recepționează pulsațiile venei și le transformă în variații de curent electric echivalente, ce sînt amplificate și înregistrate de un electrocardiograf. Din cauza tensiunii scăzute a peretilor venoși nu se poate aplica un receptor

direct pe vas, ca la pulsul arterial, ci se utilizează o celulă fotoelectrică. Nivelul cel mai convenabil pentru înregistrare este porțiunea inferioară a venei jugulare drepte la 20-30 mm deasupra extremității mediale a claviculei. Se va controla dacă mișcările venei se proiectează corect pe celulă, dacă nu se interpune ceva în drumul razei de lumină. Viteza de înregistrare va fi de 25 mm/sec. sau 50 mm/sec.. Se va înregistra întotdeauna și o altă curbă de referință, cel puțin ECG (preferențial și PCG sau PC).

Morfologia jugulogramei. Curba PV este formată din trei unde pozitive (a, c și v) și două depresiuni (x, y) (Fig. 71). Undele

Fig. 71



Jugulograma (pulsul venos); a - contractia atrială; c - închiderea tricuspidei; x - aspirația sîngelui venos spre atriu drept; v - creșterea presiunii în atriu drept și deschiderea tricuspidei; y - colaps diastolic.

pozitive sînt datorate dilatării pereților venei iar cele negative, colapsării venei.

Undă "a" corespunde contracției atriale, moment în care fluxul venos se oprește și determină dilatarea jugularei. Vîrfurile undei "a" se proiectează pe ECG în dreptul complexului QRS, după 0,07-0,12" de la începutul undei P.

Unda "c" corespunde debutului contracției VD, închiderii tricuspidei sau transmisiei pulsului carotidian (PC). În această perioadă are loc bombarea planșeului atrioventricular spre atriu. Se înscrie după începutul Z_1 și este aproape sincronă cu piciorul pulsului carotidian.

Depresiunea "x" coincide cu sistola VD și este produsă de trecerea sîngelui din venele jugulare ce se golesc în AD, care se umple. Contractia ventriculară trage în jos planșeul atrioventricu-

lar și realizează o aspirație a singelui venos spre AD.

Unda "v" corespunde creșterii presiunii în AD (partea ascendentă), datorită revenirii planșeului atrio-ventricular la poziția inițială după terminarea sistolei ventriculare, când vena își recapătă calibrul. Deschiderea tricuspidei și debutul golirii AD în VD, realizează vârful și respectiv partea descendentă a undei "v", moment în care sistemul venos se golește.

Depresiunea "y", este produsă de umplerea rapidă a VD; vârful undei corespunde colapsului diastolic.

Decarece unda a reflectă dinamica pereților AD și mai puțin AS, în fibrilația și flutter-ul atrial poate să dispară, iar depresiunea x devine mai mică decât y. Mărirea în amplitudine a undei a (față de c) sugerează o comunicare interatrială mare sau evacuare îngreuiată (stenoza orificiului tricuspidian, sau distensibilitate ventriculară scăzută din cauza hipertrofiei, a insuficienței miocardice sau pericarditei).

Jugulograma este utilizată și pentru diagnosticul diferențial al zgomotelor protodiastolice. Clacmentul de deschidere al valvei mitrale coincide cu panta care unește vârful x cu v, Z_{III} cu panta care unește vîrfurile v cu y, iar Z_{IV} cu panta ascendentă a undei a.

II. Metode hemodinamice

Explorarea cardiacă prin metode hemodinamice constă în determinarea următorilor parametri :

1. Tensiunea arterială (TA)
2. Presiunea veneasă periferică și centrală (Pv)
3. Timpul de circulație (Tc)
4. Debitul cardiac (Dc)
5. Cateterismul cardio-vascular.

1. TENSIUNEA ARTERIALĂ(TA)

TA reprezintă forța laterală exercitată de coloana de sînge asupra pereților arteriali. Este direct proporțională cu minut volumul cardiac și rezistența periferică. Determinarea TA se poate face prin metode directe (intravascular, experimentale) sau indirecte prin comprimarea arterei cu o manșetă de aer, conectată la un manometru

cu aer (Vaquez-Laubry) sau cu mercur (Keroteov)(fig. 72).

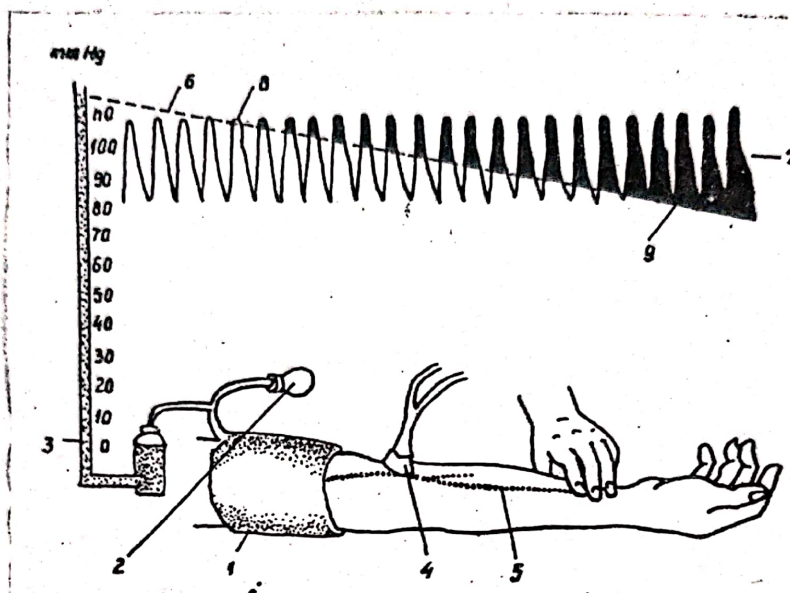


Fig. 72 - Tehnica măsurării tensiunii arteriale.

- | | |
|------------------------|-----------------------------------|
| 1- manșetă | 6- presiunea din manșetă care |
| 2- pară de cauciuc | scade lent; |
| 3- manometru cu mercur | 7- oscilația presiunii în arteră; |
| 4- stetoscop | 8- tensiunea maximă |
| 5- arteră comprimată | 9- tensiunea minimă |

Principiu. Echilibrarea presiunii sîngelui din arteră cu o presiune exterioară de valoare cunoscută exercitată cu ajutorul unui manșon pneumatic fixat în jurul unui segment de membru cu o bandă inextensibilă.

Presiunea în manșon se obține prin introducerea și evacuarea aerului, iar valoarea presiunii este indicată de manometrul etalonat în cm Hg.

Tehnica; aplicarea manșetei golită total de aer se face astfel încît partea de cauciuc să acopere cel puțin o jumătate din partea internă a brațului. Montarea nu trebuie să fie prea largă, ca să nu alunece de-a lungul membrului, dar fără să strîngă, marginea inferioară a manșetei fiind cel puțin la 2,5 cm deasupra plicii cotului. Poziția bolnavului va fi culcat sau șezînd, cu membrul superior sprijinit pe suprafața mesei. Pentru acomodarea pacientului este recomandabilă aplicarea manșetei la intrarea în cabinetul de consultație. Plica cotului și antebrațul vor fi ușor flectate

astfel încît să fie la înălțimea inimii.

Umflarea manșetei se face sub controlul pulsului, pînă la 30 mm Hg deasupra nivelului de dispariție a pulsului radial. Stetoscopul, de preferat cu diafragmul, se va așeza pe artera brahială palpată cu policele, la circa 2 cm sub marginea inferioară a manșetei. Se deschide ventilul încet, de așa manieră încît viteza de comprimare să fie cam 2-3 mm Hg/sec.

Scara tensiometrului cu mercur trebuie să se afle la înălțimea ochilor (raza vizuală perpendiculară). Cifrele citite nu se vor rotunji ci se vor citi exact: 178/105 mm Hg. Intre două citiri se va lăsa un interval de cca 1 minut (manșeta fiind complet decomprimată pentru a evita staza venoasă). Se va ține seama de ultima dintre cele 3 citiri și nu de valoarea medie.

Presiunea sistolică sau maximă, se determină la apariția primelor zgomote arteriale în stetoscop (faza I-a Korotcov) în momentul decomprimării; este valoarea cea mai ridicată în cursul unui ciclu cardiac. După OMS limita superioară a presiunii sistolice este 160 mm Hg la adulți.

Presiunea diastolică sau minimă, se determină urmărind momentul dispariției zgomotelor în stetoscop (faza a V-a Korotcov); este valoarea cea mai joasă înregistrată la scăderea brutală a zgomotelor (după unii autori). După OMS valoarea normală a presiunii diastolice la adult este de 90 mm Hg la femei și 95 mm Hg la bărbați sau 100 mm Hg după 60 ani, indiferent de sex.

Valorile normale ale TA variază în raport cu vîrsta și sexul (tabel nr. IX)

De cele mai multe ori, dispariția zgomotelor Korotcov survine aproape imediat după ce s-a ajuns la presiunea diastolică, alteori însă dispariția zgomotelor nu apare decît la valori foarte scăzute de presiune. Nu rareori, la persoanele cu distonii vegetative, presiunea diastolică apreciată pe baza dispariției complete a zgomotelor este exagerat de mică, sugerînd o insuficiență aortică. Din acest motiv unii autori recomandă citirea valorii pe manometru în momentul cînd zgomotele diminuează brusc în intensitate și capătă o tonalitate joasă.

La unii bolnavi hipertensivi există o "gaură ascultatorie"

TABELUL IX

Valorile TA în mm Hg, în raport cu vârsta și sexul

Vârsta (ani)	Tensiune sistolică		Tensiune diastolică	
	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
16	105-135	100-130	60-86	60-85
17	105-135	100-130	60-86	60-85
18	105-135	100-130	60-86	60-85
19	105-140	100-130	60-88	60-85
20-24	105-140	102-130	62-82	60-85
25-29	108-140	102-130	65-90	65-86
30-34	110-145	102-135	68-92	65-88
35-39	110-145	105-140	68-92	65-90
40-44	110-150	105-150	70-94	65-92
45-49	110-155	105-155	70-96	65-96
50-54	115-160	110-165	70-98	70-100
55-59	115-160	110-170	70-98	70-100
60-64	115-170	115-175	70-100	70-100

(după Master și colab., cit. Minist. Sănătății 1975)

pe o zonă întinsă între presiunea sistolică și cea diastolică. Ajungând prin decompresare lentă la presiunea sistolică, apar zgomo-tele Korotcov, care dispar la o presiune mai joasă și reapar înainte de a ajunge la presiunea diastolică. Existența acestei zone "mute" poate duce în eroare pe examinator.

Se poate găsi în condiții normale o creștere cu 3-4 mm Hg a valorilor tensiunii la brațul drept față de cel stâng (la hiper-tensivi chiar 40 mm Hg pentru sistolă și 20 mm Hg pentru diastolă). Deoarece TA este mai mică în clinostatism și mai mare în ortostatism, se recomandă determinarea obligatorie în ambele poziții atât în repaus cât și după efort.

După datele OMS la adulți există următoarele criterii de încadrare :

- normotensivi - - - - - = 140/90 mmHg
- hipertensiune arterială la limită = 140-160/90-95mmHg
- hipertensivi - - - - - = 160/95 mmHg.

2. PRESIUNEA VENOASA Pv

Pv depinde de volumul de sînge din venă și de tonusul pereților venoși. Volumul de sînge venos depinde pe de o parte, de condițiile de umplere de la periferie (volumul sanguin circulant) iar pe de altă parte de condițiile de golire spre cordul drept (contractibilitatea cordului drept, permeabilitatea trunchiului venos și înălțimea coloanei de sînge de la nivelul examinat pînă la atricul drept).

Măsurarea Pv este indicată pentru aprecierea insuficienței cordului drept și a gradului de umplere cu sînge al patului vascular venos.

În condiții obișnuite se măsoară Pv periferică, într-una din venele superficiale mari de la plica cotului. Pv centrală este măsurată prin introducerea unui cateter printr-o venă a brațului pînă la nivelul inimii (atriul drept).

Tehnica. Pv periferică se măsoară prin metode indirecte (orientative) și metode directe (sîngerînde) acestea ultimele cu ajutorul manometrului cu apă, aparatul Moritz și Tabera, sau cu manometru Claude, utilizat și pentru determinarea presiunii ICR.

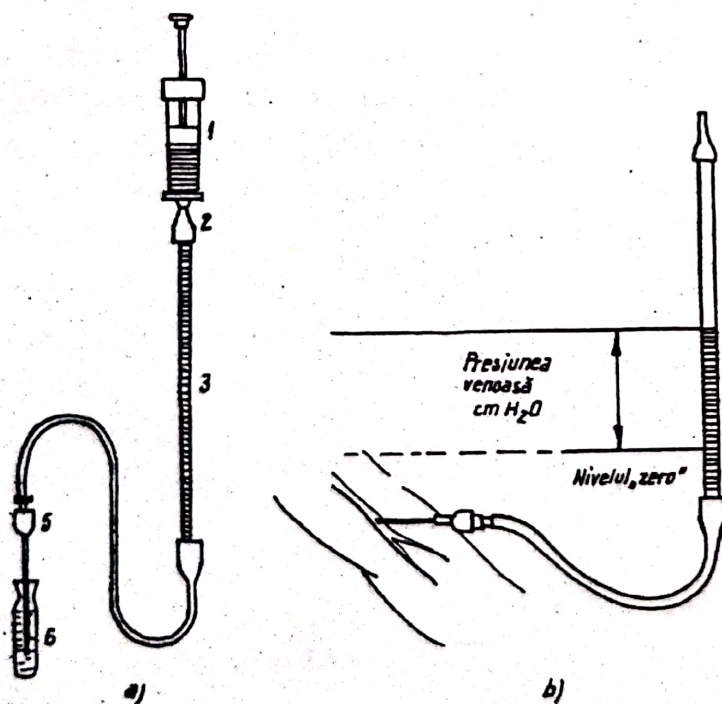


Fig. 73
Manometru cu apă
pentru măsurarea
presiunii venoase;
a-tehnica de încărcare a manometru-
lui cu soluție
sterilă;
b-măsurarea presiunii în vena bra-
țului.

Manometrul cu apă (fig. 73) este confecționat dintr-un tub de sticlă sau material plastic de 30 cm lungime, cu diametrul interior de 2-3 mm (pentru a îndepărta efectele capilarității), gradat în cm, pus în legătură prin intermediul unor tuburi de cauciuc, pe de o parte cu un rezervor, iar pe de altă parte cu acul de puncție venoasă. Intregul sistem conține o soluție citratată sau fiziologică sterilă.

Bolnavul va păstra un repaus la pat, în condiții bazale, de cel puțin 30 minute înainte de efectuarea determinării. În timpul probei, va fi în decubit dorsal, iar brațul la care se determină P_v va fi relaxat, în abducție de $45-60^\circ$, cu mîna în supinație pentru a evita o eventuală compresie pe vena axilară, plasat în așa fel încît nivelul puncției venoase să corespundă nivelului atriei drept (punctul zero).

Valorile P_v se supun în mare măsură legilor de hidrostatică; deoarece vena formează cu atriul drept un sistem de vase comunicante, coloana de sînge are rolul unei coloane manometrice. Punctul zero de referință corespunde cu diametrul toracic antero-posterior la nivelul celei de a IV-a articulații condrosternale, dacă examenul se face în ortostatism și la 6 cm sub unghiul manubriului sternal, dacă se face în clinostatism.

Manometrul prevăzut cu un tub de cauciuc steril și cu ambou se golește de aer prin umplere cu ser fiziologic steril (să nu rămîină bule de aer). Se aplică o pensă imediat deasupra amboului și cu acul cuplat la manometru se puncționează vena. După desfacerea pensei soluția intră liber în venă (meniscul lichidului din manometru coboară) pînă ce presiunea intravenoasă echilibrează presiunea hidrostatică a coloanei de lichid.

Se măsoară înălțimea coloanei de lichid de la nivelul meniscului pînă la nivelul hidrostatic "zero" care trece prin atriul drept. Valearea respectivă reprezintă presiunea venoasă în cm apă.

În funcție de metoda de determinare și de aparatul utilizat P_v normală oscilează între 4-12 cm apă la plica cotului. Au semnificație numai valorile mari ale P_v , arătînd o hipertensiune venoasă care poate fi de cauză cardiacă (stază) sau extracardiacă (obstacole pe vene, compresii mediastinale, pericardite, masă

adenopatie din vecinătate, inflamații).

Determinarea comparativă a Pv la membrele superioare și inferioare este importantă pentru a diferenția o presiune venoasă crescută din insuficiența cardiacă dreaptă în care hipertensiunea venoasă este generalizată de o presiune crescută printr-un obstacol pe vena cavă superioară.

De asemeni putem aprecia dacă o hepatomegalie, ascita sau edemul au apărut în contextul unei insuficiențe cardiace drepte sau ca manifestări ale altor boli; în prima situație Pv la membrele superioare va fi crescută.

La persoane sănătoase făcând manevra Valsalva, Pv crește până la 40 cm apă; în insuficiența cardiacă incipientă sau moderată, Pv crește puțin sau nu crește de loc arătând valori apropiate celei dinaintea probei Valsalva.

În insuficiența circulatorie periferică (stări de șelaps) și în șocul de diferite origini cu prăbușirea debitului cardiac Pv scade până la valori foarte mici de 3 cm apă. În această ultimă situație mult mai utilă este determinarea Pv centrală prin cateterism la nivelul atrului drept.

3. TIMPUL DE CIRCULAȚIE (Tc.)

Prin Tc se înțelege timpul necesar sîngelui ca să parcurgă distanța dintre două puncte ale aparatului circulator. Măsurarea Tc este o metodă simplă, aplicabilă la patul bolnavului. Este indicată pentru decelarea insuficienței cardiace în stadiile sale incipiente.

Variațiile Tc depind de debitul și volumul sanguin circulant. La debite mari Tc scade și invers. Dacă debitul cardiac este constant, Tc variază direct proporțional cu volumul sanguin. Deoarece una din modalitățile de adaptare ale inimii suprasolicitate este creșterea volumului sanguin în amonte, o prelungire a Tc sugerează existența unei insuficiențe cardiace.

Principiul general al determinării Tc este introducerea unor substanțe străine în sistemul venos periferic și măsurarea timpului care trece de la injectarea substanței i.v., obișnuit la plica cotului, până la identificarea ei în alt punct al arborelui circulator, acolo unde este recepționată pe baza proprietăților

farmacodinamice specifice.

Pentru aceasta trebuie să ținem seama de următoarele :

a. Substanțele injectate să fie lipsite de acțiune proprie asupra circulației și inofensive pentru organism.

b. Proba se face cu subiectul culcat orizontal în repaus la pat de cel puțin 30 minute. În cursul injecției i.v. brațul trebuie să se afle la nivelul atriului drept.

c. Trebuie eliminați toți factorii care pot împiedica aflulul venos (veșminte strâmte, poziție de abducție).

d. Se așteaptă 30 secunde de la desfacerea garoului după introducerea acului, pentru a se reface condițiile necesare unei circulații normale.

e. Acul nu va avea un diametru prea mic, iar cantitatea de sînge aspirat pentru a verifica pătrunderea acului în venă trebuie să fie cît mai mică pentru a împiedeca o mărire a volumului substanței test.

f. Injecția însăși trebuie făcută brusc în timp de o secundă.

g. Timpul se determină cu ajutorul unui cronometru. Proba se face înainte și după un efort cînd valorile sînt mai mici din cauza accelerării vitezei de circulație.

h. Respirația trebuie să fie ritmică și liniștită deoarece apneea va determina o prelungire a T_c , datorită stazei venoase realizate prin creșterea presiunii intratoracice.

În mod obișnuit este utilă examinarea timpului de circulație al cordului drept (venă periferică-plămîn) și T_c al cordului stîng (plămîn-artere periferice). Substanța de elecție pentru circulația dreaptă este eterul, iar pentru circulația stîngă azotul inhalat. Ultima metodă necesitînd o aparatură mai complexă este înlesuită în clinică cu determinarea T_c global a cordului drept și stîng împreună (venă periferică-arteră periferică) cu ajutorul gluconatului de calciu sau cu decolin, scăzînd din T_c global, T_c al cordului drept, se poate deduce T_c al cordului stîng (fig. 74).

Se recomandă să se determine în primul rînd T_c global și în raport cu rezultatul obținut se va hotărî dacă este necesar să se măsoare și T_c cu eter al cordului drept.

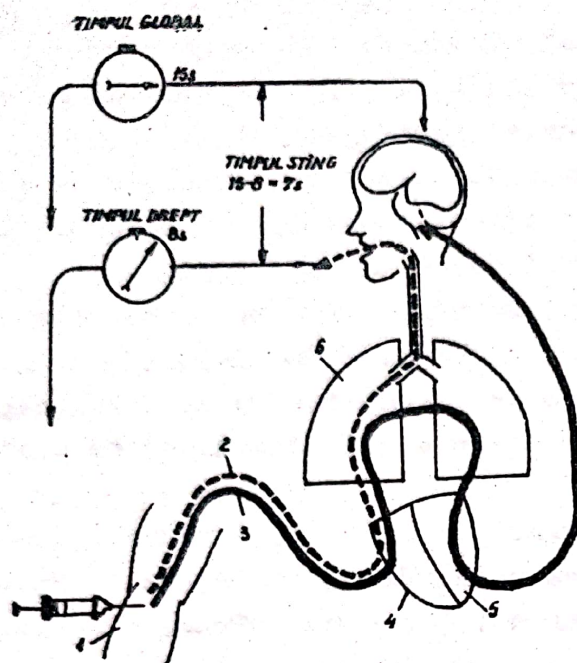


Fig. 74

Timpul de circulație al cordului drept (cu eter), timpul de circulație global (cu gluconat de calciu) și timpul de circulație al cordului stâng (diferența dintre primele):

- 1- locul injectării;
- 2- traseul urmat de eter;
- 3- traseul urmat de gluconatul de calciu;
- 4- cordul drept;
- 5- cordul stâng;
- 6- plămînul

După felul în care este sesizat efectul farmacodinamic specific al substanței test, metodele de determinare pot fi subiective și obiective.

a) Metodele subiective constau în sesizarea de către bolnav a efectului substanței utilizate (căldură, gust amar, gust dulce, miros specific). Se utilizează: - eter (0,3 ml eter etilic cu 0,6 ml ser fiziologic) injectat rapid în vena cubitală; se cronometrează momentul apariției mirosului de eter în aerul expirat. Proba cu eter apreciază timpul de circulație braț-pulmon.

Normal durată T_c cu eter este de 4-8 sec.. Este prelungit în toate cazurile de stază în mica circulație; este scurtat în hipertiroidie, anemie, febră.

În cardiopatiile congenitale cu șunt dreapta-stînga (cianogene) prin trecerea rapidă a unei cantități mari de eter din inima dreaptă în inima stîngă și de aici în sistemul arterial central, bolnavul simte brusc o senzație de arsuri la nivelul feței.

- decolin (5 ml soluție 10 %) injectat rapid în vena cubitală, notîndu-se momentul în care bolnavul acuză gust amar. Proba cu decolin apreciază T_c braț-limbă. Normal durată T_c cu deco-

lin este de 10-16 secunde, Prelungiri mari, pînă la 45 secunde se observă în insuficiența cardiacă; în mixedem și policitemie T_0 este moderat crescut. Prezența unui șunt dreapta-stînga duce la scurtarea timpului cu decolin.

Alte substanțe folosite mai puțin frecvent în clinică sînt: gluconatul de calciu, nitritul de amil, zaharina.

b) Metodele obiective constau în sesizarea de către medic a efectului specific al substanței test, prin observație sau înregistrarea cu diferite aparate. Aceste metode utilizează :

- fluoresceina (2 ml soluție 5 %) injectată i.v. determinîndu-se timpul în care la brațul opus sau la picior, apare substanța fluorescentă, evidențiată în picăturile de sînge recoltate pe hîrtia de filtru din secundă în secundă și analizate cu lampa de ultraviolete. Segmentul explorat este variabil : braț-braț, braț-picior, braț-buze.

Valorile normale ale T_0 cu fluoresceină sînt : braț-braț = 25" ; braț-picior = 25".

- izotopi radioactivi (1-6 milicurie din substanța radioactivă) injectați i.v.. Apariția radioactivității în sectorul vascular cercetat, este constatată de un detector de particule Geiger-Müller. Prin acest procedeu se poate determina orice timp de circulație. Timpul braț-braț este de 15-20", braț-inimă 2-14", venă-arteră corespunzătoare 12-24",

- coloranți : albastru de metilen (3 ml soluție 1 %) sau albastru Evans injectat i.v.;

- testul apneei : bolnavul este invitat să facă o apnee de 20-30" după care, va efectua respirații rapide și ample ce vor duce la creșterea saturației în O_2 a hemoglobinei. Acest fenomen va fi semnalat după 3-5" de oximetrul plasat pe lobulul urechii (T_0 plămîn-ureche).

Pentru a aprecia valoarea clinică a T_0 este necesară corelarea cu determinarea Pv. Determinarea T_0 braț-pulmon (eter) și braț-limbă (decolin) și concomitent presiunea venoasă (Pv), se poate afirma dacă este afectată inima dreaptă, stîngă sau o afectare globală. Un timp braț-limbă alungit, cu timp braț-pulmon normal și Pv normală, traduce în general o insuficiență a inimii stîngi. Prelungirea timpului braț-pulmon, asociat cu creșterea Pv, caracterizează o insuficien-

te a inimii drepte.

4. DEBITUL CARDIAC (Dc)

Dc, sau minut-volum cardiac, este cantitatea de sînge expulzată de fiecare ventricul într-un minut. Determinarea Dc se face prin metode foarte variate : clinice, fizice, gazanalitice, bazate pe principiul Fick și metode care se bazează pe curba de diluție a coloranților.

Metodele clinice se bazează pe determinarea indirectă, a TA maxime, a TA minime și a frecvenței cardiace (f). Pacientul păstrează un repaus fizic de 15 minute. Se măsoară TA sistolică și diastolică de mai multe ori pînă se găsește o valoare stabilă.

Debitul cardiac se calculează după formula lui Liljestrand și Zander :

$$Dc = \frac{T_{max} - T_{min.}}{T_{max} + T_{min.}} \times fr \times 200$$

Rezultatul se exprimă în ml/min. Metoda este limitată putînd indica doar unele stări cu debit cardiac crescut în repaus (hipertiroidie, distonie neurovegetativă, emoții, sarcină). La bolnavii cu leziuni cardiace sau la hipertensivi, rezultatele trebuie privite cu mari rezerve.

Debitul cardiac este patologic scăzut în tahicardii paroxistice, fibrilație, bloc, mixedem șoc etc.

Metodele fizice se bazează pe determinări radiologice și sfigmografice ale Dc.

Metodele gazanalitice folosesc principiul Fick conform căruia cantitatea de O₂ preluat la nivel alveolar într-un minut, este vehiculată de volumul de sînge ce trece prin plămîni în acest interval de timp, volum egal cu Dc. Debitul ventricular drept este identic cu cel stîng, cît timp ventilația și circulația sînt echilibrate.

Dacă se cunoaște consumul de O₂ și concentrația în O₂ a sîngelui care intră și care iese din plămîni se poate deduce debitul sanguin ce străbate plămîniul.

Metoda Fick directă este o metodă sîngerîndă ce constă

în cateterismul cordului drept (cateter introdus pe cale venoasă pînă în artera pulmonară) și punționarea unei artere periferice (humerală, radială, sau femurală), pentru determinarea concentrației gazelor. După ce se restabilește ritmul cardiac și ventilator, se începe simultan recoltarea aerului expirat într-un sac Douglas, sau prin spirometrie, cu recoltarea lentă a probelor de sînge din artera pulmonară și artera periferică. Durata recoltării aerului expirat se crenometrează, aproximativ 5 minute; pe baza acestui aer expirat se determină consumul de O_2 . Probele de sînge sînt analizate prin metoda Van Slyke sau colorimetrie.

Se utilizează următoarea formulă de calcul :

$$DC = \frac{\text{consum } O_2/\text{minut (ml)}}{\text{dif.arterie-venoasă } O_2(\text{vol}\%)} \cdot 100$$

Exemplu : consumul de $O_2 = 250$ ml/minut; concentrația O_2 în sîngele arterial = 19 vol%; concentrația O_2 în sîngele venos extras prin cateter = 14 vol % :

$$\frac{250}{19-14} \cdot 100 = 50 \cdot 100 = 5000 \text{ ml/min.} = 5 \text{ l/min.}$$

În med normal, debitul pulmonar este egal cu cel sistemic. În cardiopatii cu scurt circuit, cele două circulații nu au debite identice.

Valoarea medie a DC la adult este între 5,5 l/min - 5,6 l/min., debitul sistolic 80-90 ml iar diferența arterio-venoasă de 4,0-4,5 volume O_2 la 100 ml sînge. Metoda Fick este socotită cea mai exactă dar este puțin folosită datorită dificultăților tehnice. Pot apare valori eronate dacă subiectul are aritmie cardiacă sau respirație, este anxios sau agitat.

5. CATETERISMUL CARDIOVASCULAR

Prin cateterism cardiovascular se înțelege introducerea unei sonde cateter din material plastic, în circuitul vascular și apoi la nivelul inimii, în scop diagnostic sau terapeutic.

Simpla introducere a sondei nu permite decât aprecierea

traiectului și a permeabilității circuitului vascular, dar prin intermediul cateterului se poate explora direct organul vizat. Astfel, măsurînd presiunile intracavitare, recoltînd probe de sînge pentru analiza concentrației gazelor, injectînd substanțe de contrast pentru angiografii (coronografie) sau coloranți pentru tehnica curbelor de diluție etc., se pot aprecia condițiile hemodinamice de scurgere, rezervele funcționale și conformația patului circulator.

Cateterismul, cu toate tehnicile adjuvante, este o metodă complexă de examen, care implică o aparatură pretențioasă și un personal experimentat. Este mijlocul cel mai exact de investigare a leziunilor anatomice și funcționale circulatorii fiind indicat ori de cîte ori diagnosticul de certitudine nu poate fi pus prin metode indirecte de explorare.

Principiu. Sonda exploratoare se introduce prin puncție transcutană sau descoperire chirurgicală a unui vas arterial sau venos. Sonda este împinsă spre regiunea care trebuie examinată, sub control radiologic (sonda radioopacă).

Tehnica. Cateterismul se face pe nemîncate și în afara perioadei menstruale. De obicei se efectuează cu anestezie locală. La copii mici se face o anestezie i.m. cu barbiturice.

Calea de acces venoasă; pentru adulți cu leziuni mitrale sau pulmonare se preferă vena mediobazilică a membrului superior stîng la plica cotului, iar la bolnavii cu cardiopatii congenitale și la copii vena safenă internă dreaptă (la nivelul crosei).

Calea de acces arterială : se preferă artera femurală atît pentru explorarea aortei și a ventriculului stîng cît și pentru angiografiile viscerale sau ale membrelor.

Dacă în timpul unui cateterism venos trebuie să se măsoare presiunea și oximetria arterială, se puncționează cu un ac subțire artera adiacentă venei sau artera radială la nivelul pumnului.

Tehnicile complementare cateterizării aparatului cardiovascular în scopul obținerii unui diagnostic complet includ de obicei :

- controlul continuu pe osciloscop catodic, cu înregis-

trarea periodică pe hîrtie a ECG, într-o derivație periferică obișnuită, pentru prevenirea incidentelor și pentru a avea o curbă de referință pentru presiuni ;

- măsurarea cu ajutorul electromanometrului a presiunilor din cavitățile în care pătrunde vârful sondei (tabel X).

TABEL Nr. X

Valorile normale ale presiunilor intracavitare, în mm Hg.

Cavitatea cardiacă	Presiunea sistolică	Presiunea diastolică	Presiunea medie
Atriul drept	4-6	-2 ...+ 2	2-5
Ventriculul drept	22-30	0 - 2	-
Artera pulmonară	22-30	7 - 12	8-17
Capilar pulmonar	8-12	4 - 8	5-15
Atriul stîng	4-10	-2 + 2	5-12
Ventriculul stîng	70-140	4 - 12	70-105

- recoltarea probelor de sînge la diferite nivele, pentru calcularea debitului sanguin, decelarea scurtcircuitelor dreapta-stînga sau stînga-dreapta și a insuficienței respiratorii pulmonare ;

- măsurarea consumului de oxigen pentru calcularea debitului cardiac după metoda Fick.

Facultativ explorarea se poate completa cu :

- angiografia pentru diagnosticul diferențial al unor malformații congenitale sau pentru explorarea unor sectoare circulatorii în care nu s-a putut introduce sonda ;

- ECG intracavitară cu ECG intracavitară, studiul potențialelor hisiene, iar prin introducerea unui electrod stimulator (pacemaker) pentru tratarea unor aritmii, blocuri sau în vederea monitorizării unor bolnavi.

III EXPLORAREA FUNCTIONALA A VASELOR

Sistemul vascular este un factor important al circulației, asigurînd transportul și distribuirea sîngelui la țesuturi. Probele funcționale ale circulației periferice sînt necesare pentru diagnosticul diferențial al diverselor afecțiuni cu răsunset vascular, cît și în diagnosticul precoce al afecțiunilor vasculare.

Astfel într-un sindrom de ischemie periferică (scăderea irigației) trebuie să se precizeze locul și gradul obstrucției arteriale, cît și importanța factorului spastic. Scăderea fluxului sanguin arterial se poate aprecia indirect prin scăderea temperaturii cutanate, testul ischemiei palmare sau plantare, etc. Locul obstrucției marelor artere poate fi stabilit palpînd pulsul arterial sau mai exact prin oscilometrie arterială.

În cazul unei ischemii datorită afectării numai a arterelor mici distale, diagnosticul poate fi obiectivizat prin alterarea curbei pulsului arterial digital fotopletismografie.

A. Tehnici de explorare a arterelor periferice

1. Testul ischemiei cutanate

Metoda este indicată pentru descoperirea unui deficit de irigație a membrelor, în diagnosticul diferențial al durerilor provocate de arterită sau a celor datorate unei nevrite sau unui proces reumatic. Determinarea se bazează pe faptul că un sistem arterial suficient în repaus devine insuficient în efort, irigația sanguină nemaiputînd asigura cerințele periferiei. De aceea în efort apare durere, paloare cutanată și colaps venos.

Tehnica : bolnavul, după un repaus de 30 minute cu picioarele dezvelite, va ridica membrele inferioare la o poziție aproape verticală și va executa rotații ample din articulația tibio-tarsiană, pînă cînd obosește. Examinatorul sprijină membrele inferioare. După terminarea efortului, bolnavul lasă picioarele să atîrne în jos la marginea patului.

Pentru membrul superior, metoda este identică, doar că se ridică deasupra capului iar efortul constă în strîngerea și deschi-

derea repetată de cel puțin 3e de ori a pumnului.

La coborîrea membrelor inferioare apare o roșeață evidentă a pielii în maximum 1-2" (hiperemie reactivă), iar venele încep să se umple într-un timp mai scurt de 5".

Dacă există o insuficiență circulatorie arterială, apar dureri în timpul efortului, astfel că durata scade sub 10', pielea devine albă (ischemie), în special la plantă sau mîină, iar pulsul arterelor periferice afectate dispare. Fenomenele apar mai evidente cînd se compară un membru sănătos cu unul bolnav. La coborîrea membrilor după efort, paloarea persistă mult timp, roșeața apare tîrziu sau de loc, iar venele se umplu după 5-8".

2. Oscilometria arterială

Oscilometria reprezintă metoda obiectivă de determinare a amplitudinii pulsului arterial. Amplitudinea maximă a pulsului (indicele oscilometric) depinde de debitul sanguin, de presiunea arterială, rezistența periferică și elasticitatea vasului.

În clinică, se recomandă oscilometria pentru decelarea obstrucțiilor și a anevrismelor arteriovenoase și în general pentru cercetarea permeabilității trunchiurilor arteriale ale membrelor.

Principiu. La fiecare pulsație a arterei principale, în manșeta pneumatică montată în jurul membrului apare o mică creștere de presiune. Cu cît pulsul este mai amplu cu atît variația de presiune din manșetă este mai mare. În mod normal peretele arterial oscilează foarte puțin sub influența undelor sistolice. Dacă se crează însă o contrapresiune exterioară printr-o manșetă elastică, se obțin oscilații. Oscilațiile devin maxime cînd presiunile din interior și exterior tind să se egalizeze. Astfel amplitudinea maximă apare cînd presiunea de fond din manșetă este egală cu presiunea diastolică arterială, respectiv cînd artera este complet comprimată în diastolă sau cînd este complet deschisă în sistolă.

Aparatură. Oscilometrul Pachon (fig. 75, 77) este compus dintr-o manșetă care conține două camere pneumatice C_1 și C_2 . Camerele pneumatice sînt legate separat prin intermediul unor tuburi de cauciuc, de cutia manometrică, respectiv cu cele două camere de presiune separate printr-o membrană (capsula aneroidă), dar care pot comunica între ele prin intermediul robinetului R. Membrana elastică

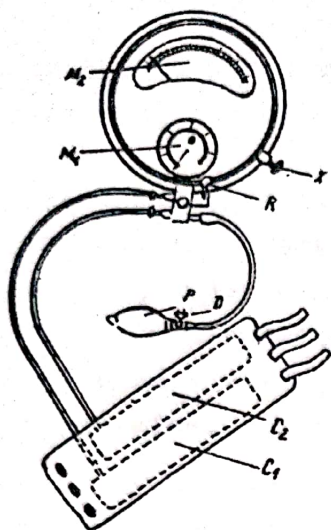


Fig. 75 - Oscilometrul Pachon:
x- șurub pentru reglarea poziției de repaus a acului indicator din manometrul M_2 .

a capsulei aneroide este prevăzută cu un ac indicator al oscilațiilor. Amplitudinea oscilațiilor (acului indicator) este stabilită pe o scară etalonată arbitrar, specifică fiecărui aparat. Această membrană nu rezistă la diferențe mari de presiune încît este necesar ca în timpul modificărilor de presiune din manșetă cele două camere să comunice între ele (robinetul R deschis) pentru ca presiunea să fie egală pe cele două suprafețe ale membranei.

Presiunea absolută din camerele de cauciuc se citește pe manometrul M_1 , iar oscilațiile arteriale pe manometrul M_2 .

Tehnica. Bolnavul trebuie să fie în repaus, așezat în decubit dorsal

de cel puțin 15 minute. Manșeta fiind montată (cu tubulatura de cauciuc în jos) și robinetul R de legătură dintre cele două camere ale manometrului diferențial deschis, se crește presiunea în manșetă pînă ce dispare pulsul periferic. După ce presiunea citită pe manometrul M_1 este riguros constantă (nu există scapări), se închide robinetul R și se citește amplitudinea oscilațiilor pe manometrul M_2 . De obicei, în condițiile unei presiuni ce depășesc valorile presiunii sistolice, acul indicator M_2 nu prezintă oscilații. Apoi se deschide robinetul R; se scade presiunea în manșetă treptat, cu cîte 10 mm mercur cu ajutorul robinetului de decompresie al parei de cauciuc și după închiderea robinetului R se repetă citirea oscilațiilor pe manometrul M_2 . Odată cu decompresia treptată se observă că amplitudinea oscilațiilor crește, pînă se atinge valoarea maximă a amplitudinii, ceea ce constituie indicele oscilometric. Aceste oscilații corespund presiunii medii arteriale.

Măsurarea indicelui oscilometric se face în zona simetrică

la membrele inferioare, obișnuit în 1/3 inferioară și 1/3 superioară a gambei și în 1/3 inferioară a coapsei; la membrul superior, aceleași determinări se pot face în segmentele corespunzătoare. Se poate înscrie curba oscilometrică (fig.76) sau obișnuit se înregistrează numai valorile indicelui oscilometric (IO).

AMPLITUDINEA OSCILAȚIILOR

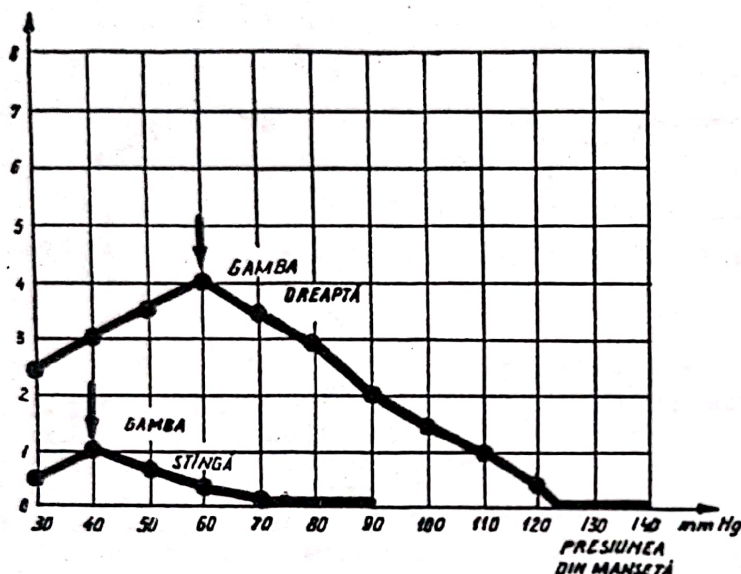


Fig. 76

Curbe oscilometrice : amplitudinea oscilațiilor arteriale la diferite presiuni de comprimare a gambei drepte (normale) și a gambei stg. (distal de obstrucție). Săgeata indică momentul citirii.

Valorile normale ale indicelui oscilometric sînt variabile de la individ la individ, precum și la același bolnav, în raport cu condițiile de examinare (nerespectarea ambianței termice de confort, a repausului prealabil etc.) și cu tipul aparatului. Amplitudinea oscilațiilor diminuează de la coapsă, respectiv braț, spre segmentele distale ale membrilor.

Avînd în vedere marea variabilitate a normalului, cunoașterea valorilor absolute este mai puțin importantă decît compararea indicelui oscilometric între două regiuni simetrice. Diferențe mai mari de 2 diviziuni între un membru și altul (la același nivel) indică o leziune a trunchiului principal. Deasupra leziunii oscilațiile sînt ample, sub leziune sînt diminuate (fig. 78).

O scădere a oscilațiilor sau o abolire a lor la nivelul unuia din membre, indică o obstrucție în segmentul superior locului unde s-a făcut oscilometria. În primul caz este o obstrucție vasculară cu circulație colaterală bună, iar în caz de abolire totală a oscilațiilor, nu există circulație colaterală.

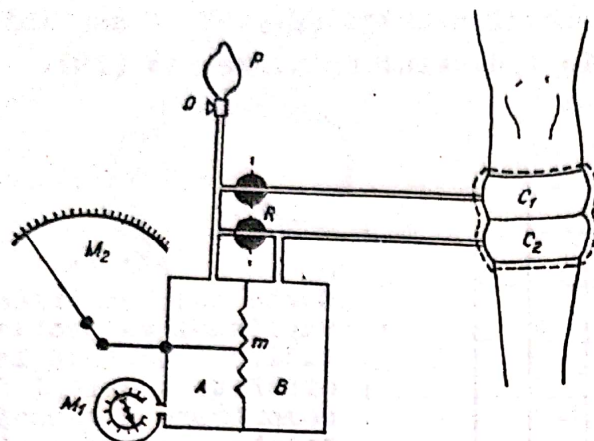


Fig. 77 - Schema oscilometrului Pachon.

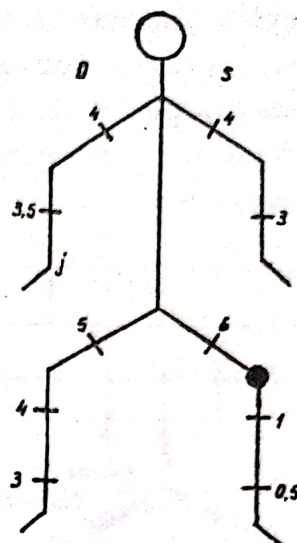


Fig. 78 - Schema corpului cu indicarea valorilor indicelui oscilometric la diferite nivele în condițiile obstrucției arterei poplitee stângi.

Variații fiziologice pot apare în raport cu:

- sedul determinării, la membrele inferioare IO este mai mare cu 2-3 cm Hg decât la cele superioare; spre rădăcina membrelor, IO este mai mare cu 2-3 cm Hg decât la extremitatea lor;
- dimensiunile stratului musculo-adipos, IO scade în funcție de grosimea acestui strat;
- tonusul neurovascular, frigul crește tonusul și scade indicele oscilometric (IO), iar căldura invers.

Variații patologice

Variațiile patologice pot consta în:

- dispariția oscilațiilor: obliterarea arterială (organică, spastică, mixtă); scleroza pereților vasculari cu pierderea totală a elasticității lor;
- reducerea oscilațiilor: obliterare arterială parțială, reducerea elasticității pereților arteriali, sindroame asfixice periferice (Raynaud), coarctarea aortei;

- creșterea oscilațiilor: în hipertensiunea arterială (stadiul neurogen), hipertiroidism, în insuficiența aortică, deasupra unui obstacol arterial, după simpatectomie periarterială.

Dacă se face și oscilometria după efort (40 de ridicări pe vîrfuri) și se compară cu oscilometria în stare de repaus, se constată că oscilațiile cresc în porțiunea distală a gambei cu $1/4-1/2$ față de amplitudinea anterioară.

Erori : orice mișcare a bolnavului sau aplicații nesimetrice a manșetelor, pot da valori eronate.

Deoarece oscilometria explorează exclusiv circulația magistrală nu și cea colaterală valori normale ale oscilometriei nu exclud existența unei leziuni arteriale distale a vaselor mici.

3. Fotopletismografia digitală

Principiu. Variațiile de volum ale unui deget sînt recepționate cu ajutorul unei celule fotoelectrice aplicate pe piele, care înregistrează variațiile de absorbție a luminii de către masa de sânge pulsatilă (pletismografie indirectă). Celula fotoelectrică recepționează variațiile de lumină și le transformă în curent electric, care este apoi amplificat și înregistrat de un aparat de tip ECG.

Tehnica relativ simplă și rapidă are o valoare practică importantă pentru examenul de rutină al leziunilor vasculare arteriale. Este utilizată numai pentru examinarea rețelei sanguine din piele.

Tehnica. Degetul pacientului este astfel interpus între un bec și celula fotoelectrică înșît sursa luminoasă să fie pe patul unghial iar celula pe fața opusă. Unghia nu trebuie să fie dată cu oă. Se protejează celula fotoelectrică de lumină puternică, în special cea artificială, care induce paraziți.

Fotopletismograma se înregistrează simultan cu o derivație ECG de referință. Pentru a se putea face o comparație corectă este ideal ca înregistrarea să se efectueze simultan la ambele membre.

Curba pulsului digital se aseamănă cu cea a pulsului arterial, respectiv are o pantă ascendentă anacrotă, un vîrf și o pantă

descendentă dicrotă. O curbă normală prezintă un vîrf ascuțit ce apare în primul sfert a ciclului. Prima jumătate a pantei descendente este curbă cu concavitatea în sus, corespunzător inciziunii dicrote a pulsului arterial, după care apare o undă pozitivă largă și plată, unda dicrotă (fig. 79).

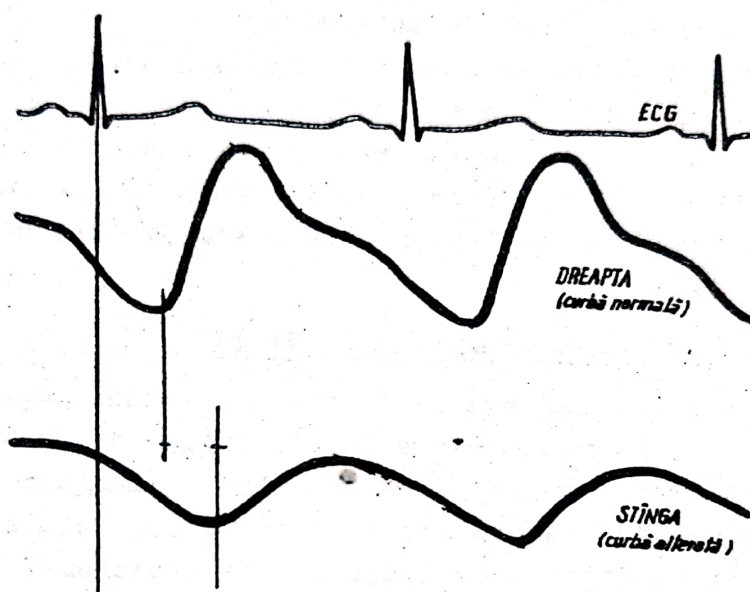


Fig. 79 - Fotopletismograma normală (haluce drept) și alterată (haluce stîng).

În cazul unei obstrucții arteriale (dar cu circulație colaterală) panta ascendentă este convexă în sus. Unda este mai aplatizată și mai întîrziată în general (în raport cu ECG) față de fotopletismograma membrului sănătos.

4. Arteriografia

Arteriografia este metoda de explorare radiologică a arterelor cu ajutorul unor substanțe de contrast. Examenul este indicat la bolnavii cu insuficiență circulatorie evidentă, la care se ridică problema unei intervenții chirurgicale reparatorii pe trunchiurile mari sau în cazurile de anevrism arteriovenos periferic.

Substanța de contrast se injectează în lumenul arterei femurale cu ajutorul unui ac gros, în aorta abdominală prin puncție transleombară sau prin intermediul unui cateter introdus inițial în artera femorală sau humerală. Pe filmele radiologice se poate vedea

foarte clar trunchiul arterial principal care alimentează membrul, locul obstrucției sau al îngustării lumenului, circulația colaterală și reumplerea capătului distal al arterei sub obstrucție.

În arterioscleroză se observă modificări de contur ale peretelui vascular (neregularității de umplere, îngustări sau dilatări), chiar la arterele care nu sînt încă obstruate de procesul trombotic.

B. Tehnici de explorare a venelor

1. Proba garourilor

Metoda este indicată bolnavilor cu varice mari ale membrelor inferioare pentru precizarea mecanismului care determină dilatarea varicoasă. Cu ajutorul acestei probe, se face diagnosticul diferențial între varicile primar fără insuficiență valvulară a comunicanțelor, și varicele secundar unei insuficiențe a venelor profunde (insuficiența perforanțelor).

Principiu. Se măsoară timpul de umplere a rețelei varicoase la trecerea de la clinostatism (vene golite) la ortostatism. În ortostatism, normal, venele se umplu cu sînge de jos în sus iar în mod patologic de sus în jos, prin refluarea sîngelui.

Dacă nu există o insuficiență a valvelor comunicante sau perforante timpul de umplere este lung, peste 35". Dacă numai venele perforante sînt insuficiente, timpul de umplere este mai scurt, între 10-30". Dacă există însă o insuficiență a venelor comunicante, atunci umplerea varicelor se face rapid de sus în jos în 1-10".

Cu ajutorul unui garou montat sub vena comunicantă suspectată ca insuficientă, se întrerupe eventualul reflux de sînge prin această venă. Schimbînd poziția garoului la diferite nivele, se poate preciza locul insuficienței valvulare (fig. 80).

Tehnica. Timpul I. Bolnavul stă în decubit dorsal și ridică membrul inferior în sus. În această poziție venele varicoase se golesc. După ce s-au golit venele, subiectul se dă brusc jos din pat și stă în picioare. Se măsoară cu un cronometru timpul necesar umplerii venelor varicoase.

Dacă timpul de umplere este peste 35", înseamnă că bolnavul are varice simple, necomplicate cu insuficiența valvelor. Dacă timpul este sub 35" înseamnă că există o insuficiență a venelor comunicante sau perforante. Pentru a preciza tipul de vene insuficiente se

trece la timpul al doilea.

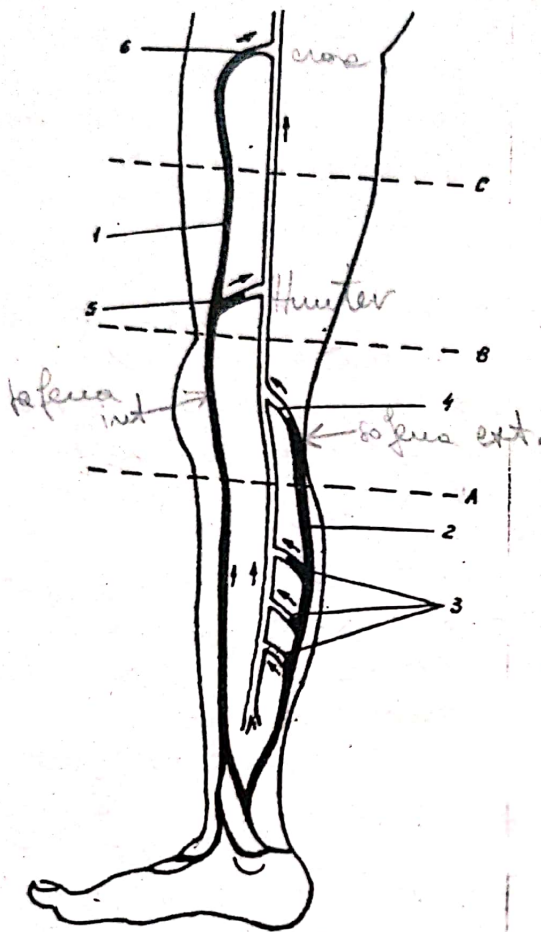


Figura 80

Schema rețelei venoase profunde (în alb) și a rețelei venoase superficiale (în negru) a membrului inferior. Săgețile indică sensul normal de scurgere a sîngelui.

1. vena safenă internă;
2. vena safenă externă;
3. venele perforante;
4. comunicanta venei safene;
5. comunicanta canalului Hunter;
6. comunicanta venei safene interne.

Linii punctate reprezintă nivelele la care se aplică cele trei garouri (A, B și C)

T i m p u l II. Bolnavul se culcă și își ridică membrul inferior în sus. Se pune un garou imediat sub genunchi (A) și unul imediat deasupra genunchiului (B). Aceste garouri se strîng suficient de mult pentru a opri circulația venoasă superficială, dar nu atât de mult încît să stînjenească circulația arterială. Subiectul se ridică apoi în picioare și se măsoară timpul de umplere a varicozităților înainte și după scoaterea garoului de sub genunchi.

Dacă varicele s-au umplut în mai puțin de 35", în condițiile existenței celor două garouri, înseamnă că venele perforante ale gambei sînt insuficiente. Dacă timpul de umplere este de peste 35" înseamnă că venele perforante sînt suficiente iar comunicanta insu-

ficientă trebuie căutată la un nivel mai sus. Se repetă golirea venelor, se scoate garoul de sub genunchi și se trece în ortostatism; dacă varicele se umplu rapid de sus în jos, în 1-10", înseamnă că valva venei safene mici este insuficientă. Dacă timpul de umplere este normal se trece la timpul al treilea.

T i m p u l III. După ce se scoate garoul de deasupra genunchiului, bolnavul se întinde în pat și își golește din nou venele varicoase. Se aplică un garou imediat sub croșa safenei mari, la aproximativ jumătatea coapsei (C). După ridicarea în ortostatism se măsoară timpul de umplere.

Dacă timpul de umplere a varicelui este sub 35" și de sus în jos, înseamnă că există o comunicanță insuficientă situată între vena safenă mică și cea mare (comunicanța canalului Hunter). Dacă timpul de umplere este de peste 35" înseamnă că valva de la nivelul croșei venei safene mari este insuficientă fapt demonstrabil și prin scoaterea garoului când apare un reflux venos de sus în jos ce umple venele în mai puțin de 10".

2. Proba la efort

Proba la efort a lui Perthes se recomandă bolnavilor, cu varice ale membrilor inferioare la care se suspectează o insuficiență a rețelei venoase profunde.

Tehnica. Bolnavul fiind în ortostatism, cu varicele destinse, se pune un garou deasupra genunchiului (B), pentru oprirea circulației venoase superficiale. Bolnavul începe să meargă prin cameră într-un ritm susținut timp de 10-20 minute. Se controlează gradul de destindere a venelor varicoase imediat după efort.

Dacă venele varicoase se golesc după efort, înseamnă că sistemul venos profund nu este lezat și venele perforante sînt suficiente. Dacă venele varicoase se destind mai mult după efort față de repaus (mai ales dacă apare și o durere la mers), înseamnă că scurgerea sîngelui în sistemul profund este stînjinită (probabil printr-o obstrucție venoasă), iar venele perforante sînt insuficiente. Dacă venele varicoase rămîn de aceleași dimensiuni ca și înainte de proba de efort, înseamnă că sistemul venos profund este permeabil dar cu valvele distruse, iar venele perforan-

te sînt insuficiente.

3. Testul Lowenberg

Se aplică manșeta unui aparat de tensiune sau a oscilometrului, deasupra locului pe care îl suspectăm de o flebită sau o tromboză, în partea proximală a gambei și mărim treptat presiunea pînă la 200 mmHg.

Normal presiunea de 200 mm Hg este suportată fără dureri. Dacă la o presiune cuprinsă între 80-150 mm Hg apare o senzație dureroasă este vorba de prezența unei flebite, tromboflebite sau tromboze.

4. Flebografia

Flebografia reprezintă radiografia sistemului venos opacifiat cu ajutorul unor substanțe de contrast. Această metodă este indicată în mod special pentru explorarea sistemului venos profund al membrelor. Substanța de contrast poate fi introdusă într-o venă superficială sau profundă în țesutul spongios al osului sau într-o arteră, în sensul de circulație al sîngelui (anterograd) sau contracurentului (retrograd).

Pentru evidențierea refluxului valvular venos se indică flebografia retrogradă. Pentru rețeaua profundă se injectează substanța de contrast în vena femurală, iar pentru rețeaua superficială, în crosa safenei mari. Radiografia se face în ortostatism sau în decubit dorsal cu comprimarea capătului proximal al venei injectate.

Pentru studierea morfologiei venelor și a permeabilității lor se recomandă flebografia anterogradă. Substanța de contrast se introduce în vena safenă externă descoperită chirurgical la nivelul regiunii retromaleolare. Se opacifică sistemul superficial al gambei și parțial, prin comunicante, sistemul profund.

Principalele semne în flebotromboză sînt : circulația colaterală, lacuna de umplere, spasmul venelor periferice și circulația paradoxală din profunzime spre suprafață.

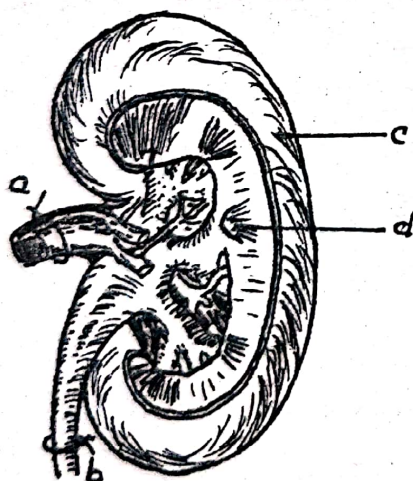
Capitolul VIII

FIZIOPATOLOGIA APARATULUI RENAL

Integritatea anatomică și funcțională a aparatului renal, mai ales a unității sale funcționale nefronul ca și a factorilor neurohormonali de reglare, are o importanță covârșitoare în menținerea homeostaziei organismului. Formarea și eliminarea urinei este un proces complex prin care rinichii intervin în epurarea organismului de produșii de catabolism, în menținerea echilibrului hidro-mineral și acidebazic. De asemenea rinichii intervin în reglarea tensiunii arteriale, a metabolismului lipidic, în hematopoieză.

Scopul lucrării este de a prezenta unele modelări experimentale ale nefropatiilor ca și a unor teste de explorare ale acestora, utilizate atât în clinica umană cât și în medicina experimentală.

Se vor face determinări pe produse biologice recoltate de la animalele bolnave ca și la bolnavii internați în clinici.



a. Ligatura pedicolului vascular (nefropatie vasculară)

b. Ligatura ureterelor (anurie)

c. Injectare de ser nefrotoxic (glomerulonefrita imunologică)

d. Injectare de săruri: Hg, Bi, etc. (tubulonefroze toxice)

Fig. 81 - Modelări experimentale ale nefropatiilor.

A. Modele experimentale:

Glomerulonefrita prin injecții de ser nefrotoxic

Tehnica Masugi: se prelevă rinichi de la un iepure sacrificat prin secțiune de carotidă. Rinichii sînt perfuzați cu soluție izotonică de NaCl, apoi sînt mareați cu o cantitate egală de soluție izotonică de NaCl. Mojaratul se centrifughează 30' la 3000 rotații pe minut, iar supernatantul cules conține proteine aproximativ 45 mg/ml. Extractul renal se administrează i.p. la rată în doză de 1,5 ml + 1,5 adjuvant complet Freund. Injecțiile se fac de două ori pe săptămîină timp de 5 săptămîni. După o săptămîină de la ultima injecție ratele sînt sacrificate prin sîngerare la jugulară. Sîngele este recoltat steril și după coagulare se separă serul. Serurile cu titrurile ridicate sînt amestecate și liofilizate la rece la -20°C. Substanța liofilizată se dizolvă în apă distilată în așa fel ca 1 ml să conțină 40-45 mg proteină. Se administrează 4-8 ml liofilizat i.v. la un iepure de 2,5 kg. După 24 de ore se efectuează un sumar de urină iar în sînge se determină ureea.

Rezultate : după 24 de ore se constată la iepure prezența oliguriei. Examenul urinei arată albuminurie, hematurie, iar în sînge se evidențiază creșterea ureei.

Interpretare. Anticorpul nefrotoxic (formați la rată după injecția de extract de rinichi de iepure) injectați la iepure, se fixează pe membrana bazală glomerulară fiind răspunzători de prima etapă a bolii. Ulterior cronicizarea se datorește anticorpilor elaborați de primitar, contra globulinelor fixate pe glomerul (fenomen pseudautoagresiv).

B. UNELE TESTE DE EXPLORARE ALE APARATULUI RENAL

I. Explorare de laborator orientativă, globală, a funcțiilor aparatului renal.

1. Prebe statice

- a) macrescopice, biochimice și microscopice ale urinei
- b) examene biochimice ale sîngelui.

2. Prebe dinamice care permit aprecierea elasticității funcționale renale în :

- a) menținerea echilibrului hidromineral - proba diluției și concentrației (Velhard);

- b) menținerea echilibrului acide-bazic - proba de alcalinizare și acidifiere a urinei;
- c) epurarea organismului - probele de eliminare de coleranți: PSP, roșu de Congo.

II. Explorarea mecanismelor implicate în formarea urinei : prin probele de clearance :

- a. Determinarea filtrării glomerulare (FG)
- b. Determinarea fluxului plasmatic renal (FPR)
- c. Determinarea capacității tubulare maxime de secreție (TmPAH)
- d. Determinarea capacității tubulare maxime de reabsorbție (TmG)

III. Explorarea radiologică

IV. Explorarea renală radioizotopică

V. Explorarea prin puncție - biopsie renală

VI. Cistoscoopia.

Explorarea aparatului renal se va face integrată în datele clinice-anamnestice ținându-se seama de faptul că rinichiul pot fi afectați primar, ei fiind cauza unor suferințe generale grave, sau nefropatia poate fi secundară în cadrul a numeroase boli generale, constituind un coeficient patogenie important în evoluția bolii primare.

De asemenea se va ține seama și de faptul că în perioadele de compensare ale maladiilor renale, uneori fără nici o expresie clinică, explorările orientative pot furniza valori normale, dar probele de supunere a rinichiului la efort funcțional ca și cele ce determină separat funcțiile glomerulare sau tubulare, pot fi modificate.

1. Probe statice:

a) Examene ale urinei

Examenul urinei dă indicații atât asupra stării și funcției rinichiului, cât și asupra unor leziuni de la nivelul altor organe și sisteme (ricat, aparat cardiac, tulburări ale metabolismelor, sistem endocrin).

Recoltarea urinei se face în vase curate. Unele examene se efectuează pe o fracțiune de urină emisă recent. Alteori este necesară colectarea urinei, emisă în decurs de 24 ore, păstrată la rece

sau conservată cu cel mult 2 ml/1000 ml urină, formalină sau cristali de timel.

Determinarea caracterelor fizico-chimice

Cantitatea de urină la adult în decurs de 24 ore oscilează între 1200-1600 ml variind în raport cu ingestia de lichide, cu starea de hidratare a organismului, etc.

Oliguria (cantitatea sub 1000 ml) se întâlnește atât în stări fiziologice cât și în stări patologice: în stare fiziologică: regim lipsit de apă, transpirații profuze. În stări patologice: în diaree, stări febrile, nefroză, eclampsie.

Poliuria (cantitate de urină peste 1600 ml) se întâlnește în stare fiziologică: ingerare de lichide în cantitate foarte mare, legume sau fructe; sau în stări patologice ca scleroze renale, diabet, pielite, pielonefrite, etc.

În condiții normale între volumul de urină eliminat în timpul nopții și cel eliminat în timpul zilei există un raport constant numit raport nocturnal și este egal cu 1/3,5.

Aspectul. Urina proaspătă este de obicei clară și transparentă. Ea devine opalescentă în cazul prezenței puroiului sau a unor săruri (fosfați, carbonați, urați, oxalați).

Dacă opalescența dispare după acidifiere cu acid acetic n/10, se admite prezența fosfaților sau a carbonaților. Dispariția opalescenței la încălzire denotă prezența uraților.

Culoarea urinei normală este galben-roșietică datorită pigmentilor pe care îi conține (urocrom, urobilină, porfirină). Urinile diluate sau alcaline sînt mai palide față de cele concentrate sau acide, care au culoarea chilimbarului. Urini palide se constată în insuficiența renală în timp ce urina apare intens colorată în afecțiunile hepatice grave, în staza cardiacă, în bolile infecțioase. Modificări de culoare a urinei pot fi produse și prin prezența singelui, a unor pigmenți anormali sau a unor substanțe medicamentoase (piramidon-culoare roșie, albastru de metilen - culoare albastru verzui).

În glomerulonefrită urina poate lua culoarea "bulionului de carne" datorită hematuriei; în nefroză poate avea aspect gălbui-tulbur datorită preteinuriei și lipiduriei.

Miresul, urinei normale este caracteristic, aromatic (migdale amare). Urinile infectate au mires amoniacal puternic, iar cele cu acideză au mires de fructe sau de clareferm. În tulburarea genetică a metabolismului valinei, leucinei și izoleucinei urina are mires de sirop de arțar.

Densitatea, urinei depinde de conținutul în ioni, cristali, glucoză, albumină, alte substanțe proteice sau neproteice. Determinarea densității se face cu urodensimetrul Niemann și variază fiziologic între 1,015-1,025. Se mai poate determina indirect cu ajutorul esmolarității, admitându-se în principiu că la o esmolaritate de 300 mOsm/l, corespunde o densitate de 1,010, iar la o esmolaritate de 800 mOsm/l corespunde o densitate de 1,020. Deci osmolaritatea variază direct proporțional cu densitatea și invers proporțional cu volumul diurezei.

Creșterea densității urinare peste 1,025 poate fi urmarea unui conținut crescut de albumină, hemoglobină, glucoză, săruri (nefrite, diabet, hemolize) sau ca urmare a deshidratării (hipersudorație, diaree).

Scăderea moderată a densității urinei 1,015-1,012 hipostenuria, apare în unele nefropatii, diabetul insipid, tratamente cu diuretice.

Scăderea marcată a densității urinare până la valoarea densității plasmei deproteinizate, izostenuria (1,010-1,011) este semnul insuficienței renale avansate.

Reacția urinei este ușor acidă, pH-ul fiind în jur de 6; pH-ul urinar se determină ionometric sau cum se practică curent, colorimetric cu ajutorul hârtiei de turnesol.

De obicei pH-ul urinar reflectă tulburări acido-bazice ale singelui. În acideză urinile devin foarte acide și în alcaloză devin alcaline, dacă funcțiile tubulare de excreție a excesului de H^+ și de amenajare sunt normale. Se va ține seama că în infecția căilor urinare cu bacil *Proteus* urina poate fi alcalină. De asemenea urina veche are pH alcalin - prin creșterea bacteriilor.

Examenul sumar de urină

Este un examen rapid orientativ; se poate efectua din oțtiva ml de urină emisă într-o micțiune.

Proba cuprinde : - determinarea proteinuriei (calitativ)
- determinarea glicozuriei
- examenul microscopic al sedimentului.

Atunci cînd parametrii cuprinși în sumarul de urină au valori patologice se amplifică explorarea urinei, a sîngei și se fac probe funcționale.

Determinarea proteinuriei prin metode calitative

Proba cu acid sulfosalicilic. Se pun 3-4 ml urină clară într-o eprubetă și se adaugă 8-10 picături acid sulfosalicilic 2% . Se agită ușor și se lasă 10 minute în repaus după care se compară cu o eprubetă martor care conține numai urină clară. În funcție de cantitatea de proteine conținute, urina devine opalescentă sau apare chiar un precipitat.

Metoda Heller. Într-o eprubetă se pun 5 ml urină și cu o pipetă efilată se introduce în fundul eprubetei aproximativ 2 ml reactiv nitric-nitros cu precauția ca cele două lichide să nu se amestece. Examinarea se face după 5 minute pe fond negru. Rezultatul este pozitiv dacă la limita lichidelor apare un inel de precipitare opalescent.

Reacția Esbach. Se pun într-o eprubetă cantități egale de urină și reactiv (cîte 1 ml) și se observă dacă apare precipitarea. În cazul cînd apare, se încălzește eprubeta: dacă precipitatul dispare, precipitarea s-a datorat pseudalbuminelor, iar dacă precipitatul se intensifică denotă prezența albuminuriei adevărate.

Determinarea cantitativă a proteinuriei. Este impusă de intensitatea reacțiilor cantitative (din cadrul sumarului de urină), de datele clinice și de celelalte date de laborator (proteinemie), ea fiind un indicator al gravității și al evoluției bolii.

Dezarea se face cu albuminometru Esbach, constituit dintr-o eprubetă care are la partea superioară semnul R și la mijloc litera U. În partea inferioară, este gradată de la 1/2 - la 1%. Se pune urină pînă la semnul U și reactiv Esbach pînă la R. Se agită și apoi se lasă în repaus 24 ore. Se citește sedimentul depus după gradațiile tubului care corespund cantității de albumină în grame la %. Dacă se încălzește eprubeta în baie de apă rezultatul se poate citi după

1 oră.

Interpretarea valorii reale a proteinuriei, adică a proteine-
lor din urina din 24 ore, are o mare importanță practică.

În mod normal urina nu conține decât urme extrem de fine
de albumină (30-100 mg în 24 ore), nedecelabile prin tehnicile obiș-
nuite.

În condiții patologice proteinuria poate fi :

- de cauză prerenală: febră, congestii venoase (insuficiență
cardiacă), hipoxie (șoc, anemii grave), hipertensiune, mixedem, mie-
len multiplu;

- de cauză renală : prin alterarea fie a filtrului glomeru-
lar, fie a epiteliului tubular, fie a întregului nefron în boli
primitiv renale sau în leziuni renale secundare (glomerulonefrite,
sindrom nefrotic, tubule-necroze, pielonefrite, etc.);

- de cauză post-renală: infecții ale căilor urinare (cistite,
uretrite), contaminare cu secreții vaginale.

Uneori însă poate apărea proteinurie și la indivizi cu ri-
nichii indemni după efort, baie rece, în lăzdeză accentuată.

Când pierderea de proteine în urină este marcată se impune
corelarea valorilor proteinuriei cu ale proteinemiei ca și a electro-
ferezii urinare cu cea a proteinelor plasmei.

Electrofereza și imunoelectrofereza proteinelor urinare
Are aceleași principii ca și cele aplicate proteinelor serice (vezi
metabolism proteic).

S-a dovedit prin metode imuno-chimice că în proteinuriile
de origine glomerulară nu există diferențe calitative, ci numai deo-
sebirii cantitative față de proteinele plasmei. De obicei, în alterări
de intensitate medie a filtrului renal se produce albuminuria, în timp
ce fracțiunile cu greutate moleculară mai mare (globulinele și glico-
proteinele) se elimină în proporții reduse, aceasta constituind așa
zisa proteinurie selectivă. Când leziunile membranei bazale glomeru-
lare sînt grave glomerulonefrita proliferativă, sindromul nefrotic
grav), se pierd aproape toate fracțiunile proteice ale plasmei, acest
tip de proteinurie denumindu-se nesselectivă.

Corelîndu-se datele furnizate de studiul proteinuriei cu
cele ale examenului histo-patologic (puncție, biopsie renală) s-a

constatat că o proteinurie selectivă (prezența de proteine plasmatiche cu greutate moleculară mică) coîncide cu leziuni minime la examenul cu microscopul optic și indică un prognostic favorabil. Dimpotrivă proteinuria neselectivă (aparitia de fracțiuni gلوبulinice cu greutate moleculară mare) este legată de modificări intense ale peretelui glomerular, boala avînd un prognostic rezervat.

Determinarea glicozuriei

Metodele de determinare calitativă sau cantitativă a glucezei se bazează pe proprietățile sale reducătoare. Dintre acestea sînt metoda Benedict, Heymes (reducerea oxidului de cupru). Aceste metode nu sînt strict specifice deoarece pot interfera și alte substanțe reducătoare (creatinină, penicilină, aspirină, etc.).

Determinarea calitativă a glucezei (proba Benedict)

Se măsoară într-o eprubetă 5 ml din reactivul benedict, se adaugă 8 picături de urină și se fierbe la flacără 2-2,5 minute sau în baie de apă 5 minute. Se urmărește modificarea culorii în timpul răcirii de 5-7 minute.

Rezultate : dacă urina nu are glucoză, culoarea nu se modifică. În prezența glucezei, are un depozit verzui, galben sau roșu. Dacă precipitatul verzui apare numai la răcire urina are urme de glucoză. Culoarea verzui indică 0,08-0,1 % glucoză, culoarea brună verzui 0,5 %, cafenie 0,6 %, galbenă 1 %, roșie peste 2 %.

Există și metode rapide pentru cercetarea glicozuriei: Clinistix și Tes-tape - benzi de hîrtie, impregnate cu enzima glucozoxidază, care în prezența glucezei își modifică culoarea. Ca și în cazul reacției Benedict ele pot furniza date fals pozitive dar într-un procent mai redus în prezența acidului homogentizinic (alcaptonurie) sau în tratamente cu doze mari de aspirină.

Reacția Benedict pozitivă poate însoți sau nu o hiperglicemie. Există glicozurii reale fără hiperglicemie în leziuni tubulare renale - prin afectarea reabsorbției glucezei din urina primară sau în sarcină (fiind mai frecvente lactozuria). Glicozuriile cu hiperglicemie se produc prin depășirea pragului pentru reabsorbția tubulară a glucezei: diabet zaharat, hiperglicemii trecătoare de origine alimentară, emoționale, uneori în boala Basedow, feocromocitom, etc.

Cercetarea sedimentului urinar.

Se folosește urină proaspătă. Dacă este necesar, urina se centrifughează 3-6 minute la 1200-1500 rotații/minut. Se îndepărtează supernatantul și se picură pe o lamă ultimele picături. Se acoperă cu o lamelă și se examinează întâi cu obiectivul mic, apoi cu cel mare. Se mai utilizează fretiurile colorate care permit păstrarea lamelor și studiul calitativ comparat în evoluția bolii. Fretiul colorat, se realizează în general cu celerății pelicreme (celerant P a p a m i e s l a u, celerantul G r a i l l y, sau de preferat celerantul S h e r r). Preparatul obținut, se încorporează în balsam Canada și se poate studia la obiectivul cu imersie.

În condiții normale pe un câmp microscopic pot fi: hematii, cinci leucocite, ocazional un cilindru, rari cristali (în funcție de alimentație) rare celule epiteliale din căile urinare inferioare.

Sedimentul urinar patologic poate cuprinde: un număr mare de hematii, leucocite, diverse tipuri de cilindri și alte elemente mai puțin importante ca săruri amorfice, cristali, celule epiteliale - abundența lor poate fi semnificativă - (pag. 217).

- Hematuria poate fi foarte abundentă (urina luând culoarea rez sau chiar sîngerie), nemaifiind necesară precizarea prezenței ei prin examen microscopic. Mai frecvent însă hematuria este microscopice. În sedimentul urinar hematiile apar ca niște discuri mici strălucitoare, fără nucleu, uneori au aspect ratatinat.

Pierderea de hematii în urină poate apare în suferințe ale nefrenului (alterări ale filtrului glomerular sau ale tubilor), ex: glomerulonefrite, în sindroame hemoragice sau în leziuni ale căilor urinare (litiaza).

Leucocituria. Originea leucocitelor în sedimentul urinar poate fi din orice segment al tractului urinar, dar leucocituria trebuie acceptată numai după ce s-a exclus posibilitatea contaminării cu secreții genitale.

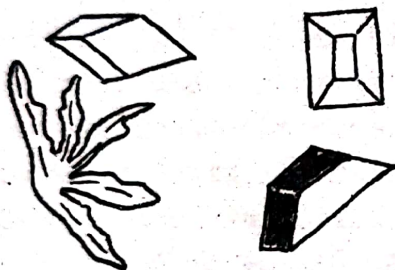
Infecțarea hematogenă (septicemii) a rinichiului duce la inflamații cu primă localizare în cortex, situație în care, cel puțin la începutul bolii leucocituria este mică. Originea renală a leucocituriei este atestată de asocierea unei preteinurii semnificative și a unei bacteriurii reduse.

Infecțarea inițială a căilor urinare și cuprinderea retro-

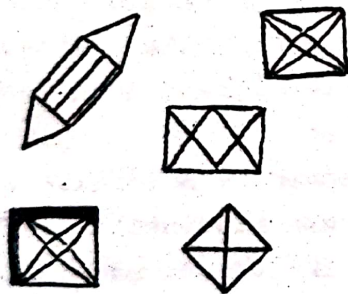
Componente ale
sedimentului neorganizat



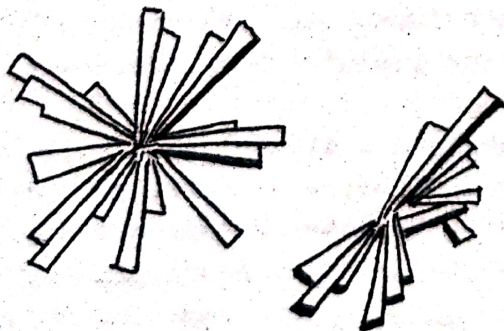
urati amorfi



Fosfat amoniaco-magnezieni



Oxalat de calciu



Urati de sodiu

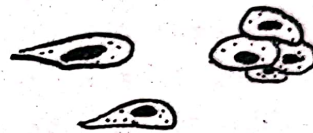
Componente ale
sedimentului organizat



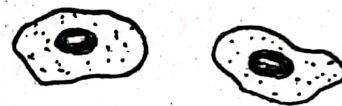
Hematii



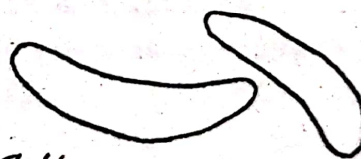
Leucocite



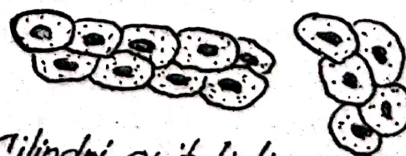
Celule epiteliale bazineale



Celule epiteliale din
vezica



Cilindri hialini



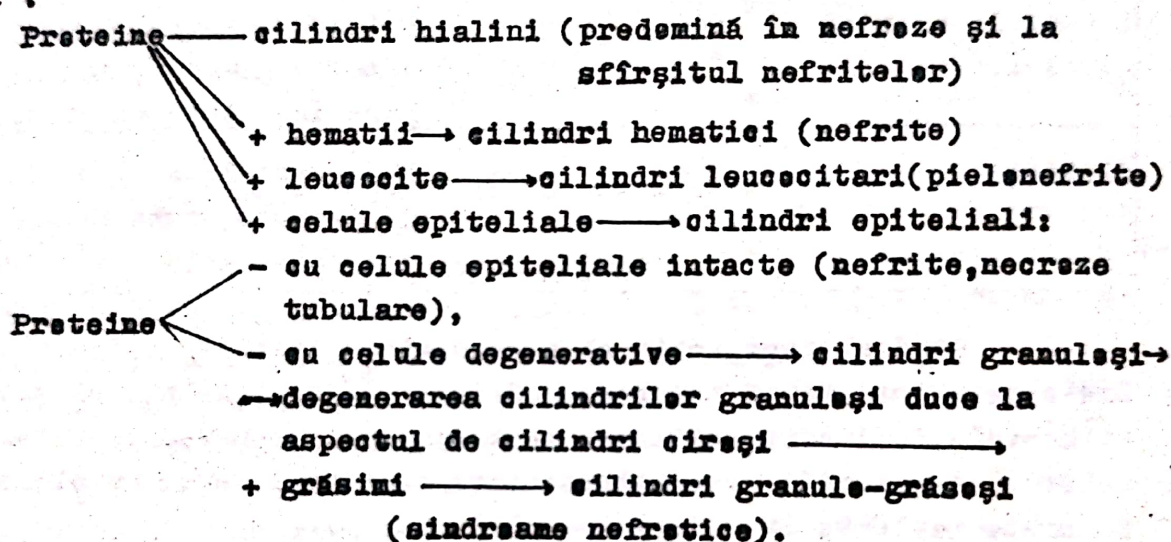
Cilindri epiteliali



Cilindru fin granulos

gradă a rinichiului (bazinet, medulara renală) este însoțită de proteiurie redusă, leucociturie măreată și bacteriurie importantă.

Cilindruria. Cilindrii sînt formațiuni alungite, mlaaje ale tubilor renali distali formați fie numai din proteină (hialini) fie din proteine și alte elemente celulare, (hematii, leucocite, epitelii) ce apar în urina definitivă în diverse condiții patologice. Cilindrii se formează mai ales în tubii distali și în canalele colectoare unde urina atinge maximum de concentrație și este acidificată (proteinele precipită în mediu acid). Mecanismul formării cilindrilor :



Prezența cristallilor în urină este adesea cheia diagnosticului în bolile metabolice. Cristalele sînt pH dependente :

- urările acide conțin cristali de acid uric, cisteină, oxalați de Ca, rar urați amerfi și sulfati amerfi;
- urările alcaline conțin fosfați amoniac-magnezieni care pot forma calculi duri.

Aspectul diverselor tipuri de cristale:

- acidul uric - lame romboidale, prizme cu 6 fețe, rezete;
- fosfați - pană
- oxalați - plicuri (octaedri pătrați);
- fosfați amoniac-magnezieni - prizme triunghiulare, hexagonale (aspect de capac de ușciug).
- Alte elemente posibil de evidențiat în sedimentul urinar:

bacterii, trichămonas, fungi, spermatozoizi.

TABEL.XII Examen sumar de urină normal și patologie (exemple)

	Proteinurie Glucoză		Sediment
Normal	-	-	Rare celule epiteliale, rare leucocite.
Glomerule-nefrită acută.	+++	-	Numeroase hematii, cilindrii granuleși, hialini, hematii, celule epiteliale tubulare.
Glomerule-nefroză lipoidică.	++++	-	Cilindri hialini, granuleși, cereși, grăsoși, celule tubulare încărcate cu grăsimi.
Cistită	±	-	Numeroase leucocite libere și grupate, rare hematii. Numeroase celule epiteliale mari.

Studiul cantitativ al elementelor figurate. Sedimentul urinar are o mare importanță pentru stabilirea diagnosticului, al gravității și a evoluției nefropatiilor. Uneori chiar în absența proteinuriei se decelează o nefropatie glomerulară după cantitatea de elemente figurate pierdute în urină.

- Preba A d d i s - H a m b u r g e r

Tehnica: subiectul după ce a urinat la trezire dimineața, rămâne în pat în următoarele 3 ore. Urinează apoi în poziție verticală și se năstează volumul urinei emise în 180 minute.

Se agită și apoi se prelevă 10 ml urină care se centrifughează timp de 5 minute la 2000 de rotații. Se aspiră 9 ml din urina centrifugată (fără a tulbura sedimentul) care se îndepărtează. În mililitrul rămas se omogenizează elementele aflate în sediment. Se face o numărare în celula Bürker, unde fără accelerație se disting cu ușurință hematiile, leucocitele, celulele epiteliale și cilindrii. Se determină numărul de elemente/1 mmc.

Pentru a exprima rezultatele în număr de elemente eliminate pe minut :

- se înmulțește numărul determinat la 1 mmc cu 1000, pentru a avea valoarea la 1 ml de urină (deoarece noi am obținut rezultatul pe 1 mmc aceasta ne-ar face să-l înmulțim cu 1000 și deoarece urina a fost concentrată de 10 ori, ar urma să împărțim rezultatul prin 10);

- se înmulțește numărul de elemente aflat pentru 1 ml cu volumul urinar din cele 180 minute;

- eliminările pe minut se află prin împărțirea numărului total din fiecare tip de element la 180 minute. Deci :

$Nr./mmc \times 1000 = Nr./ml \text{ concentrat din } 10 \text{ ml urină}$

$Nr./ml \text{ concentrat din } 10 \text{ ml: } 10 = Nr. \text{ real/ml}$

$Nr. \text{ real/ml} \times \text{volumul urinar în ml} = \text{cantitatea totală de elemente eliminate în 3 ore}$

Nr. total de elemente: 180 = număr elemente eliminate/minut.

Normal: hematii < 1000, leucocite < 1000, cilindrii < 3, elemente/mmc

Alte explorări biochimice urinare pentru aprecierea funcționalității nefronului sau pentru diagnosticul tulburărilor metabolice generale :

de

1. Determinarea corpi cetonici (vezi metabolismul glucidic)
2. Determinarea pigmentilor biliari (vezi expl. ficatului)
3. Determinarea ionogramei urinare se face după aceleași principii ca și ionograma sanguină. Valori normale orientative :

Na^+	120 - 200	mEq/l
K^+	45 - 75	"
Ca^{++}	7 - 10	"
Mg^{++}	8	"
Cl^-	120 - 200	"
HPO_4^-	25	"
SO_4	25	"

Excreția urinară a electrolitelor poate constitui un test pentru aprecierea funcției renale.

Astfel în mod normal Na filtrat este în mare parte reabsorbit tubular, ceea ce nu se mai produce în leziunile tubulare. În leziunile bilaterale difuze renale excreția de sodiu (Normal 10-15 g NaCl) capătă o fixitate indiferent de nivelul natriemiei. Astfel

capătă semnificație diagnostică lipsa de participare a rinichiului la corectarea natremiei.

Aprecierea electrolitemiei urinare este bine să se facă din urina de 24 ore, deoarece un eșantion carecure poate fi influențat de ingestia de apă și de alți factori.

4. Eliminarea urinară a ureei este de cea 25-40 g/zi (în condiții normale) în funcție de aportul proteic, păstrându-se o valoare relativ constantă a uremiei.

În leziunile difuze, bilaterale, severe renale, ureea urinară devine fixă 300-500 mg/ml sau 3-10 g/24 ore.

Dacă rinichiul este capabil să concentreze ureea urinară aceasta sugerează existența unei azotemii prerenale.

5. Determinarea enzimelor urinare :

- amilaza : eliminarea ei crește în pancreatite acute (vezi Fiziopatologia aparatului digestiv);
- lacticedehidrogenaza : eliminarea ei crește în insuficiența renală acută, tumori maligne;
- transaminaza glutame-piruvică : eliminarea ei crește în insuficiența renală acută, sindrom nefrotic, etc.

b) Examele ale sîngelui

Tulburările funcționale renale se vor repercuta asupra compoziției sanguine a unor substanțe ce provin din metabolismul proteic, asupra factorilor ce participă la asigurarea echilibrului acido-bazic, a metabolismului hidre-mineral, a presiunii osmotice, etc.

Ureea este substanța azotată neproteică cel mai frecvent corectată. Valoarea normală în ser este de 0,30 - 0,50 g %.

Azetemii extrarenale pot apare în :

- scăderea fluxului plasmatic renal (șoc, deshidratare, etc.)
- creșterea ingestiei proteice (aport crescut, hemoragii digestive);
- creșterea catabolismului proteic;
- clarepenii prin vărsături (pierderi de HCl)

Azetemii renale pot apare în :

- tulburări primitiv glomerulare (glomerulonefrită)
- tulburări primitiv tubulare (pielonefrită)

- tulburări difuze (în nefropatii cronice).

Azetemii terminale: în ultimele ore sau zile de viață ale pacienților cu diverse stări grave, cancerose.

Ureea fiind o substanță fără prag de eliminare prin compararea concentrației sanguine cu debitul urinar obținem informații asupra capacității funcționale a rinichiului.

Clasic se determină constanta ureesecreteric a lui Ambard; dă relații asupra capacității și calității parenchimului renal. Valoarea normală este 0,07. Creșterea ei denotă o alterare funcțională renală și o reducere a parenchimului renal. O constantă mărită în condițiile unei urei sanguine normale, indică o tulburare funcțională renală. Când ureea sanguină atinge valori prea mari constanta pierde din valoare. În chirurgia urologică o creștere a constantei peste 0,12 contraindică nefrectomia.

Acidul uric se găsește în plasmă în cantitate de 0,03-0,05 g %. În insuficiență renală poate crește până la 1 g %.

Creatinina sanguină în med normal oscilează între 0,005-0,01 g %. În nefropatiile cronice, concentrația sanguină crește.

Creșterea creatininei serice are o mai mare semnificație ca, creșterea ureei dar tulburările apar mai târziu. Ea sugerează fără a fi decisivă în diagnostic, cronicizarea afecțiunii renale.

Predușii de putrefacție intestinală (derivați ai fenolului, cresolului, difenolului și excoizilor aromatici) se găsesc creșcuți în insuficiența renală. La normal, se găsesc în valoare de 15-25 U.

Echilibrul acido-bazic pH-ul sanguin se determină prin metode colorimetrice și electrice și are valoarea normală de 7,35-7,45. Rezerva alcalină oscilează între 56-65 volume CO₂ %. În insuficiența renală acută sau cronică pH-ul și rezerva alcalină scade.

Clerul sanguin se găsește continuu sub influența acidității plasmei care modifică permeabilitatea membranei eritrocitare, permițând trecerea lui din plasmă în hematii și invers. Normal clerul globular este de 52 mEq/litru iar cel plasmatic este de 103 mEq/litru cu un raport de 0,52.

În acidoza consecutivă insuficienței renale cronice, ionii de clor se deplasează în hematii, antrenând o cloropenie plasmatică și creșterea bicarbonaților. În aceste condiții raportul crește

peste 8,60.

Potasiul serie variază între 4-5 mEq/litru. În insuficiența renală scăderea filtrației glomerulare determină hiperpotasemie.

Natriul serie variază între 132-142 mEq/litru. În insuficiența renală, scăderea filtrației glomerulare determină hipernatremie.

Determinarea proteinelor în sânge este utilă în cazul unor nefropatii ca : nefroze, amiloidoză, care se însoțesc de hiperproteinemie. Electroforeza aduce precizări suplimentare în acest sens.

2. Probe dinamice ce permit aprecierea elasticității funcționale renale

a) Proba diluției și concentrației V e l h a r d - infermează asupra posibilităților funcționale maxime a glomerulilor cît și asupra funcționalității tubilor.

Metodă. Cu două zile înainte de efectuarea probei, bolnavul are un regim care nu trebuie să fie sărac în lichide sau sare (cam 1500 ml lichide pe zi și 5 g sare).

Proba se face în repaus la pat. În dimineața în care se începe efectuarea probei, la ora 7,30, bolnavul își evacuează vezica (urina se aruncă) apoi în timp de 30 minute trebuie să bea 1500 ml apă sau ceai slab. Între orele 8-12 se evacuează vezica la interval de 30 minute determinându-se cantitatea și densitatea fiecărei probe. De la orele 12 bolnavul nu mai bea nimic și primește numai alimente solide (sună, tartine cu șuncă).

La orele 14, 16, 18, 20, bolnavul urinează. Urina de la orele 20-8 se colectează într-un vas separat. În cele 5 probe se determină cantitatea și densitatea. Un rinichi normal funcțional poate produce o diluție urinară care atinge densitatea de 1001-1003 fără a depăși 1004. Lichidul administrat trebuie să se elimine în primele 4 ore, iar una din porțiunile de urină evacuate la intervale de 1/2 oră, să depășească 300 ml. Când urina eliminată în primele 4 ore este redusă față de cantitatea de apă ingerată, iar densitatea urinară nu are tendința să scadă, indică o tulburare renală funcțională.

În micile porțiuni de urină eliminate în orele de după amiază, respectiv în urina de noapte, densitatea trebuie să crească mult atîngînd 1025-1030.

Un rinichi deficitar funcțional pierde capacitatea de concentrare (densitatea urinară nu atinge asemenea valori).

Preba V e l h a r d prezintă desavantajul că este contraindicată în diferite afecțiuni sau ferme particulare de insuficiență renală. Preba diluției nu are valoare în unele afecțiuni și de aceea nici nu este indicată: diabet insipid, insuficiență cardiacă, insuficiență circulatorie periferică, edeme, ciroză hepatică atrică, boli suprarenale, mixedem. Această probă este periculoasă la cei cu edeme întinse și la hipertensiunii mari. Preba concentrației este contraindicată în sclerozele renale, în azotemii.

De asemeni, proba V e l h a r d nu este : suficient de informativă în stadiile incipiente de insuficiență renală.

Alte ca : Z i m m a i t k i, G u r e v i c i etc. au adus modificări tehnicii Velhard cu scopul de a lărgi accesibilitatea și de a o simplifica.

b) Probele de acidifiere și de alcalinizare a urinei :

- Testul acidifierii urinei : se administrează dimineața pe nemâncate 5-7 g clorură de amoniu sub formă de drajeuri sau de poțiuni aromată,. Se receltează urina între orele 12-15 și 15-18 determinându-se pH-ul în cele 2 eșantioane. Un rinichi normal are capacitatea de a scădea pH-ul urinei sub 5.

Testul măsoară deci puterea tubilor renali de a corecta acidoza sîngelui. Pozitivarea testului în pielonefrite este un semn precece de instalarea insuficienței renale : de asemenea testul este pozitiv în acidozele renale.

- Testul alcalinizării urinei: ingestia a 15 g bicarbonat de sodiu în soluție, provoacă după 2 ore alcalinizarea urinei pînă la pH 8. Testul măsoară deci intervenția tubilor renali în corectarea alcalezei, prin creșterea eliminărilor de bicarbonați.

c) Probele de eliminare provocată de celeranți ca : fenel-sulfonftaleina (PSP), roșu de Congo, albastru de metilen, etc.

Metodă. Dimineața pe nemâncate bolnavul bea 600 ml ceai neîndulcit. După 60 minute își golește complet vezica și urina se păstrează. Imediat se injectează i.v. 6 mg fenelsulfonftaleină. După 15 minute de la injectare se golește din nou complet vezica.

Se determină cantitatea de urină. Se cercetează procentajul de PSP excretat, astfel: din ambele probe de urină se iau câte 10 ml și se adaugă în fiecare probă câte 2 ml soluție NaOH 10 %. Se diluează apoi cu apă distilată până la obținerea unei colorații violet deschis. Se determină valoarea extincției la fotocolerimetru și se citește concentrația pe curba etalon. Aceasta se înmulțește apoi cu factorul de diluție. Diluția obținută din urina recoltată după PSP se compară cu o soluție identică din urina "a jeune". Cantitatea absolută excretată se calculează astfel :

$$\text{-cantitatea absolută excretată(mg)} = \frac{\text{conc.mg \%} \cdot \text{vol.urină (ml)}}{100}$$

$$\text{-procentul de PSP \%} = \frac{\text{cantitatea absolută (mg)} \cdot 100}{6}$$

La normali se excretă în medie 40 % având ca limite 31 și 49 %. Modificările acestor valori traduc alterări reversibile sau ireversibile ale mecanismului excretor din celulele tubulare, sau o tulburare în aportul de celeranți consecutiv modificării fluxului plasmatic renal.

• În interpretarea valorilor eliminărilor PSP, se va ține seama de faptul că această substanță este secretată activ de către tubul proximal 85 %, filtrată glomerular 5 % și eliminată prin ficat 10 %.

Excreția normală a PSP (procente din cantitatea injectată):

- 25 % în primele 15 minute;
- 40-60 % în 60 minute;
- 60-80 % în 2 ore.

Aprecierea eliminărilor în primele 15 minute este importantă, pentru că valoarea poate fi influențată chiar în boli ușoare sau medii bilaterale ale rinichiului.

Explorarea mecanismelor implicate în formarea urinei prin probele de clearance

"Clearance" este noțiunea care definește volumul de plasmă (în ml) care este epurat complet de o substanță ("cleared") prin eliminarea în urină, într-o unitate de timp (1 minut). Valoarea unui clearance depinde de concentrația plasmatică a substanței cercetate și de integritatea funcțională a nefronului.

Formula generală a clearance-ului (CL):

$$\text{Vol plasmă} \times \text{conc plasmatică} = \text{Vol urină} \times \text{conc. urinară}$$

$$C_l = \frac{U \times V}{P} \quad \text{ce} \quad - 226 -$$

$$C_l = \frac{U \times V}{P}$$

U = concentrația urinară a substanței (mg/ml)

V = volumul urinar/minut (ml)

P = concentrația plasmatică (mg %).

Pentru aprecierea stării funcționale a nefronului (filtrația glomerulară, secreția tubulară, reabsorbția tubulară) se utilizează clearance-ul unor substanțe endogene ca ureea, creatinina, sau a unor substanțe exogene administrate în cantități și ritmuri standardizate.

Tehnica de determinare a Clearance-urilor este identică pentru toate substanțele utilizate : dimineața, pe nemâncate, pacientul își golește vezica apei bea 500 ml ceai neîndulcit ceea ce îi asigură o diureză de cca 2 ml/min. Apei, atunci când este cazul se administrează i.v. substanța de cercetat (inulină, manitol, acid para-aminhipuric, etc.). Pentru aprecierea eliminărilor se recalculează sânge și urină la intervale de : 4-6 minute pentru urină și 2-3 minute pentru sânge pînă la 6 minute, dozîndu-se substanța în ambele predeuse biologice și aplicîndu-se formula de mai sus pentru fiecare interval de timp. Se face apoi media eliminărilor.

1. Aprecierea filtrării glomerulare : se poate face prin administrarea de substanțe care se elimină numai prin filtrare glomerulară și nu sînt reabsorbite și nici secretate tubular : inulina, manitolul, hipesulfatul de sodiu, dar metodele de lucru sînt laborioase. În clinică se utilizează mai frecvent clearance-ul unor substanțe endogene ca ureea și creatinina.

a) Clearance-ul ureei : coeficientul de epurație ureică reprezintă volumul virtual de plasmă în ml pe care rinichiul este capabil să-l curețe de uree în timp de un minut, prin trecerea ei în urină.

Van Slyke a constatat că la un volum urinar de 2 ml/minut, excreția ureică este direct proporțională cu volumul urinar (prima lege) iar dacă volumul urinar este sub 2 ml/minut excreția ureică variază proporțional cu rădăcina pătrată a volumului urinar (a doua lege).

După prima lege eliminarea ureei/minut în urină este egală

cu ureea conținută în aproximativ 75/ml sînge, aceasta este clearance maximum.

$$C_m = \frac{UV}{U_s}$$

U_s - ureea în sînge în mg %

V - volumul urinei în ml/minut

U - ureea în urină în mg %

Pentru că se calculează în proporții la % față de normal rezultatul se înmulțește cu $100/75 = 1,33$.

A doua lege se exprimă prin formula clearanceului standard (clearance eficace):

$$C_s = \frac{U V}{U_s}$$

La individul normal C_m este egal 75 ml, iar standardul clearance = 54 ml.

Ureea filtrată este reabsorbită în tubii renali prin difuziune pasivă în procent de 40 %, deci clearance-ul ureei va evalua 60 % din filtratul glomerular.

b) Clearance-ul creatininei endogene este cel mai folosit în practica medicală, fiind cel mai apropiat de valoarea Cl inulinei. Creatinina este filtrată glomerular, dar și secretată tubular în procent de 20-30 %.

Valoarea normală medie a clearance-ului creatininei endogene este în medie 140 ml/minut la bărbat și 135 ml/minut la femeie. Se consideră valori patologice, scăderea sub 80 ml/minut.

În determinarea filtrării glomerulare se va ține seama și de faptul că ea se modifică nu numai în bolile renale ci și în alte boli ca anemia, disproteinemia, hipertensiunea, etc.

2. Aprecierea fluxului plasmatic renal : se face cu ajutorul unor substanțe care sînt eliminate integral de către glomeruli și tubi la o singură trecere prin rinichi. Exemple : dihidrastul, penicilina, acidul paraaminshipurie (PAH).

- Clearance-ul PAH : administrarea unor cantități mici a substanței și deci realizarea unor concentrații sanguine mici, permite măsurarea fluxului plasmatic renal eficace. Aplicîndu-se un factor de corecție la valorile Clearance PAH se determină fluxul plasmatic renal a cărei valoare medie normală este de 600 ml/minut.

Corelându-se valoarea Cl_{PAH} cu cea a hematocritului se poate determina fluxul sanguin total renal (FSR):

$$FSR = Cl_{PAH} \cdot \frac{100}{100 - Ht}$$

3. Aprecierea capacității tubulare maxime de secreție: se determină tot prin Cl_{PAH} : deoarece s-a constatat că realizarea unei concentrații mari a PAH în sânge, 60 mg %, atinge limita maximă a capacității excreterii tubulare pentru această substanță.

Scăzând din aceasta cantitatea filtrată glomerular, apreciată prin clearance-ul inulinei, se obține valoarea capacității maxime de excreție tubulară pentru PAH, care trebuie considerată ca măsură a cantității de țesut tubular funcțional.

Tehnică : se administrează i.v. 60 ml soluție 20 % PAH + 30 ml soluție 10 % inulină (pentru determinarea filtrației glomerulare) apoi se face o perfuzie de întreținere de 90 ml soluție PAH + 42 ml soluție inulină în 300 ml soluție clarurată izotonică la un ritm de 4 ml/minut. Se obține astfel o concentrație ridicată de PAH în plasmă și concomitent se poate determina și filtrarea glomerulară. Se recoltează probe de urină și sânge din 15 în 15 minute. Acidul PAH se dozează tritrimetric.

Calculul : Acidul PAH la o concentrație ridicată în sânge se elimină aproximativ 3/4 prin tubi și 1/4 prin glomeruli. Cunoșcându-se valoarea filtratului glomerular se poate determina capacitatea de excreție a tubilor prin diferența dintre clearance-ul PAH și cel al inulinei astfel : $Tm_{PAH} = U \cdot V - P \cdot F$

U = concentrația urinară a PAH-ului în mg %

V = cantitatea de urină în ml/minut

w = 0,83

P = concentrația PAH-ului în sânge în mg %

F = clearance-ul inulinei

Tm_{PAH} = transportul maximal PAH

Valori normale 60 - 80 mg/minut

Exemplu : U = 51,41 mg/ml

P = 0,25 mg/ml

V = 2 ml/minut

F = 110 ml/minut

Tm_{PAH} = 80 mg/minut

4. Aprecierea capacității maxime tubulare de reabsorbție activă

Această funcție se poate testa prin încărcarea filtratului glomerular (deci prin perfuzie intravenoasă) cu substanțe pentru care există transport maxim (T_m) activ tubular : glucoza, fosfați, acid uric.

- T_m al glucozei (T_{m_G}) : valoarea glucozei în filtratul glomerular este dependentă de cea a glicemiei. Pentru glicemii pînă la 1,6-1,8 g % reabsorbția tubulară a glucozei este totală, hiper- glicemii, peste 1,8 g % due la depășirea capacității maxime de trans- port tubular a glucozei și apariția glicozuriei.

Tehnica: bolnavul înghere 300-400 ml lichid și după 1 oră își evacuează vezica. Se perfuzează apoi 150 ml glucoză 33 % și 60 ml tiessulfat 10 % cu un ritm de 80 pic/minut. La începutul perfuziei bolnavul mai înghere 600 ml apă. În aceste condiții valoarea glicemiei atinge cea 5 g %. La 10 minute de la sfîrșitul perfuziei se reculează sînge, iar la 20 minute se golește vezica. Se va face apoi dozarea glucozei și a tiessulfatului în sînge și urină.

Administrarea de tiessulfat permite aprecierea filtratului glomerular, iar a glucozei transportul maxim tubular activ.

$$T_{m_G} = P_G F - U_G V$$

T_{m_G} = concentrația glucozei în plasmă

$P_G F$ = filtrarea glomerulară

U_G = concentrația glucozei în urină

V = volumul urinar în ml/minut

$P_G F$ = cantitatea de glucoză filtrată pe minut

Valorile normale medii ale T_{m_G} 350 - 400 mg/minut

Scăderea acestor valori traduce leziunea epiteliului tubular (cîștigată sau congenitală), scăderea numărului de nefroni funcționali.

TABEL XIII Unele probe de explorare funcțională renală și semnificația lor patologică

Metoda	Valori normale	Segmentul de nefron explorat	Funcția explorată	Semnificația patologică
Clearance ureic maximal	75 ml/min.	Glomerul și tub	Filtrare glomerulară	Deficit global al parenchimului renal, mai ales glomerular
Clearance creatinină endogenă	130 ml/min.	Glomerul	Filtrare glomerulară	Leziune glomerulară
Clearance inulină	130 ml/min.	Glomerul	Filtrare glomerulară	Leziune glomerulară
Clearance PAH	630 ml/min.	Sistemul arterio-capilar	Flux plasmatic renal	Ischemie; deficit tubular.
Fracție de filtrare = $\frac{130 \cdot 100}{630} = 20\%$		Sistemul arterio-capilar	Filtrare glomerulară	Crește în ischemie; scade în leziuni glomerulare.
Concentrație diluție	1027 1004	Tub distal	Reabsorbție facultativă a apei	Deficit al capacității de concentrație
Proba cu PSP	eliminare în urină, în decurs de 1 oră a 60 % din cantitatea injectată	Tub renal	Excreție tubulară	Deficit tubular

Capitolul IX

FIZIOPATOLOGIA DIGESTIEI

Procesul digestiei ce are loc prin fenomene mecanice, fizico-chimice și enzimatic realizează ingerarea, prelucrarea și dezintegrarea alimentelor complexe, în principii alimentare simple și absorbabile, în scop plastic, energetic și funcțional. În condiții patologice, se pot produce: tulburări de tranzit (de motilitate) de degradare (de secreție a sucurilor digestive) de absorbție. Aceste tulburări de obicei se îmbină în grade variabile.

Scopul lucrării este de a prezenta : A/ Unele modele experimentale de producere a tulburărilor digestive. B/O serie de teste de explorare a funcției digestive.

Lucrarea practică se va efectua pe animale normale și pe animale la care s-au realizat diverse modele experimentale.

A. Modele experimentale de producere a tulburărilor funcțiilor digestive

1. Modificări reflexe ale secreției salivare. La un câine cu fistulă salivară, se injectează 1-2 ml pileocarpină soluție 0,2 % i.m. Se determină timpul scurs de la injectarea pileocarpinei, până la apariția secreției salivare (latența). Se măsoară ulterior cantitatea de secreție din 15 în 15 minute timp de 60 de minute (fluxul oral).

După stabilirea acestui fond secretor, se injectează animalului oleu de terebentină 2 cc i.m. Se vor urmări modificările cantitative ale secreției salivare stimulată prin pileocarpină în cursul evoluției procesului inflamator realizat.

Rezultate : în cursul procesului inflamator perioada de latență se modifică iar eliminarea de salivă va prezenta o evoluție fazică, cu perioada de stimulare și inhibare a fluxului oral.

Interpretare: rezultatele experienței demonstrează că secreția glandelor salivare poate fi influențată pe cale reflexă prin procese patologice aflate la distanță de cavitatea bucală.

2. Gastrita și ulcerul experimental

a) Ulcer gastric prin atefan. Se administrează la câine cu 30 minute înainte de administrarea hranei, atefan per os în doză de 0,2 g/kg.corp și pe zi timp de 5-7 zile.

b) Gastrita prin administrare de acid acetic salicilic. La un câine se administrează acid acetic salicilic în doză de 100 mg/kg.corp prin sondă gastrică de 3 ori pe zi timp de o săptămână.

c) Gastrita acută. Această formă de gastrită se poate realiza experimental prin badijenarea mucoasei gastrice cu azetat de argint soluție de 10 %. Se va introduce prin fistula gastrică un stilet înfășurat în vată înmuiată în soluția respectivă și se va badijona mucoasa gastrică. Se cercetează secreția gastrică după 30-60 minute.

La aceste 3 animale se va cerceta secreția și motilitatea gastrică după administrarea de 0,5 mg histamină. Se notează, timpul de apariție a secreției gastrice și în continuare se recoltează și se măsoară secreția gastrică la intervale de 15 minute timp de 60-120 minute.

Rezultate. La animalul la care s-a introdus atefan se constată chiar după 24 ore de la administrarea primei doze, apariția unei gastrite difuze. Continuarea administrării toxiceului determină producerea ulcerului gastric.

Simptomatologia clinică este caracterizată prin apariția de vărsături, agitație, scădere în greutate. În a 4-6-a zi apare melena.

În activitatea secreției gastrice se remarcă creșterea secreției cât și a valorilor acidității sucului gastric, ambele elemente prezentând un caracter oscilant. Activitatea peptică este crescută.

Se observă de asemenea modificări în dinamica motricității gastrice. Contracțiile gastrice se caracterizează prin iregularitate în succesiunea lor, modificări de ritm și de amplitudine.

Administrarea de acid acetic salicilic produce hipersecreție cu hiperaciditate și tulburări motorii gastrice.

La animalul la care s-a produs o gastrită acută prin badijenare cu nitrat de argint, se va remarcă inițial scăderea secreției gastrice cu reducerea acidității, urmată după 15-30 minute de o creștere intensă. Urmărirea contracțiilor gastrice la aceste animale relevă o tulburare a dinamicii motricității tradusă prin unde ample, frecvente și neregulate.

Interpretare. În etiopatogenia ulcerului prin atefan (cincofen) se incriminează producerea de modificări vasculare, secreției și tonice gastrice. Se presupune că tulburările vascu-

lare diminuează secreția de mucus, scade rezistența mucoasei și favorizează astfel digerarea ei sub influența fermentilor gastrici.

Badijonarea mucoasei gastrice cu nitrat de argint precum și administrarea de acid acetic salicilic produc prin fenomene iritative locale leziuni variind de la hemoragii la ulcerații ce se pot extinde în profunzime până la stratul muscular.

Pancreatita experimentală

Modelul experimental poate fi realizat, la câine sau la pisică fie prin administrarea de toxice pancreatice, fie pe cale chirurgicală.

Pancreatita toxică se realizează prin administrarea de etanol 20 % injectat subcutan sau intraperitoneal.

Procedeeul chirurgical cel mai utilizat pentru obținerea unei pancreatite, constă în ligaturarea marelui și micului canal pancreatic.

Postoperator se stimulează glanda prin administrare de secretină, sau pilocarpină.

Rezultate : animalele supraviețuiesc între 48 ore -10 zile perioadă în care se va instala simptomatologia caracteristică pancreatitei: alterarea profundă a stării generale, tulburări digestive, scăderea în greutate etc.

La examenul coprologic microscopic se vor găsi: fibre musculare nedigerate, amidon nedigerat în cantitate mare, și grăsimi. Cercetarea fermentilor pancreatici indică creșterea lor în sânge și urină.

La examenul anatomo-patologic se descriu, leziuni glandulare caracterizate prin vase-dilate, edem, hemoragii și zone de necroză.

Pancreatita necrotică-hemoragică obținută prin aceste tehnici se explică prin activarea fermentilor pancreatici de către substanțele administrate.

Insuficiența hepatică experimentală

Insuficiența hepatică experimentală poate fi realizată, prin administrare de substanțe toxice sau prin diferite procedee chirurgicale.

Hepatita toxică experimentală poate fi realizată prin administrare de: fosfor, tetraclorură de carbon, alcool, arsenic, benzen, cloroform, plumb, etc. Acțiunea acestor substanțe, variază în cele mai multe cazuri cu calea de administrare a substanțelor, precum și cu sensibilitatea animalelor la toxicul respectiv.

Insuficiența hepatică chirurgicală se obține prin excluderea totală a ficatului, sau prin hepatectomie parțială.

Excluderea totală a ficatului (fistula Eck-Pavlov) constă în instituirea unei anastomoze între vena portă și vena cavă inferioară.

Pentru realizarea unei insuficiențe hepatice prin hepatectomie parțială se va exclude mai mult de 80 % din masa de țesut hepatic.

Rezultate. Examenle de laborator, vor evidenția: tulburări ale metabolismului azetat, ale metabolismului lipidic (creșterea lipidelor totale), glucidic (hiperglicemie), scăderea protrombinei și fibrinogenului - în sânge. În fazele incipiente, creșteri ale enzimelor (TGP, TGO, etc.).

Interpretare: toxicele administrate produc diferite leziuni parenchimatoase hepatice: necroza centrolebulară la administrare de arsenic, tetraclorură de carbon, cloroform, plumb; fibroză peripartală și ciroză în cazul administrării de arsenic, tetraclorură de carbon, plumb, fosfor; degenerescență grasă la administrare de cloroform.

Modificările obținute prin hepatectomie parțială se explică prin suprasolicitarea celulei hepatice restante.

Acțiunea toxică a bilei asupra organismului

Experiența 1.: Se injectează la broască în spațiul limfatic dorsal o cantitate de 2-3 ml bilă. Se notează timpul injectării iar după aceasta se urmăresc modificările survenite în comportament.

Rezultate. După 10-15 minute de la injectare broasca devine foarte agitată; urmează o fază de liniște și adinamie marcată, după care uneori survine moartea.

Interpretare. Fenomenele observate se datoresc intoxi-

cării centrilor nerveri cu săruri biliare.

Experiența 2. O broască spinalizată se fixează în decubit dorsal, se deschide cavitatea toracică și se descoperă inima. După secționarea pericardului se prinde vârful inimii cu o serfină care va fi pusă în legătură cu o pîrghie înscrisoare. După înregistrarea contracțiilor ritmice normale se picură bilă peste inimă și se continuă înregistrarea contracțiilor cardiace.

Rezultate. Pe grafic se observă contracții de amplitudine tot mai reduse și din ce în ce mai rare. Uneori apar și fenomene de aritmie.

Interpretare. Bradicardia produsă este datorită acizilor biliari (taurocolatul și glicocolatul de natriu). Prin acetilarea colinei ia naștere acetilcolină, care este mediatorul parasimpaticului și care va avea la nivelul cordului acțiune bradicardizantă.

Sindromul icteric. Principalele forme de icter se pot realiza experimental astfel :

- Icterul hemolitic poate fi obținut prin administrarea de substanțe hemolitice (fenil hidrazină, uretan, soluție hipotonă, sînge heterolog).

- Icterul hepatocelular se realizează prin administrarea de toxice hepatice. Substanța utilizată frecvent este tetracelura de carbon. Icterul mecanic se realizează prin ligatura canalului coledoc. Rezultate

1. Animalul cu icter hemolitic

Examenul sîngelui :

- X - Bilirubina neconjugată crescută - 20-50 mg %;
- X - Bilirubina conjugată este normală;
- Sărurile biliare normale;
- Celesterolul normal;
- Testele de disproteinemie și electroforeza normale;
- X - Hemograma - scăderea globulelor roșii;
- X - Rezistența globulară este scăzută (0,50-0,66);
- Fosfataza alcalină - normală ;
- Transaminaza glutamo-piruvică - normală (T.G.P.)

4-150.0;
7-250.0.

Examenul urinei :

- X - Urobilinogen și urobilină - intens pozitivă ;
- Bilirubina absentă;
- Săruri biliare - absente

Examenul materiilor fecale

- X - Stercobilină - intens pozitivă

2- Animalul cu icter obstructiv (mecanic)

Examenul sîngelui :

- X - Bilirubina conjugată mult crescută (200-400 mg %);
- Bilirubina neconjugată - normală;
- X - Colesterolul crescut;
- X - Sărurile biliare crescute
- Testele de disproteinemie și electroforeza - normale;
- X - Fosfataza alcalină crescută;
- X - T.G.P. crescută.

Examenul urinei

- X - Urobilina - absentă;
- X - Bilirubina- prezentă;
- X - Săruri biliare prezente.

Examenul materiilor fecale

- X - Stercobilina - absentă.

3. Animalul cu icter hepato-celular

Examenul sîngelui

- X - Bilirubina conjugată - crescută
- X - Bilirubina neconjugată - crescută
- Săruri biliare - prezente
- Colesterolul ușor crescut
- Testele de disproteinemie pozitive
- Proteinemia scăzută; beta și gamaglobulinele crescute;
- Transaminaza crescută. Fosfataza alcalină ușor crescută.

Examenul urinei;

- X - Urobilinogenul crescut
- Săruri biliare prezente

✓ Bilirubina prezentă.

Examenul materiilor fecale :

- Stercobilina scăzută.

B. Explorarea paraclinică a aparatului digestiv

Explorarea paraclinică a aparatului digestiv va consta în explorarea tubului digestiv : cavităte bucală, esofag, stomac, intestin, precum și glande digestive anexe (glande salivare, pancreas, ficat, căi biliare).

Se vor explora cele două funcții majore, funcția secretorie și motorie, care trebuiesc corelate cu substratul morfologic.

Funcția secretorie se va explora prin recoltarea conținutului secretor și analiza diversilor constituienți specifici fiecărui segment explorat.

Funcția motorie este studiată prin examen radiologic. Pentru explorarea structurii unor segmente se vor folosi : endoscopia, biopsia, citologia și examenul histoenzimatic.

I. Explorarea biochimică a salivei

Cantitatea de salivă secretată în 24 ore variază între 1000-1500 ml. Saliva conține : 99,4 g % apă; 0,6 g % substanțe solide (reziduu uscat). Reziduu uscat este format din 0,2 g % substanțe anorganice și 0,4 g % substanțe organice.

Substanțele anorganice sînt reprezentate de combinații ale potasiului, clor, sodiu, bicarbonați și fosfați.

Sulfocianatul de K (rodanat de K) este un produs de excreție salivară, ce contribuie la eliminarea radicalilor cian din metabolismul proteinelor.

Substanțele organice sînt reprezentate de : enzime (ptialina) și alte proteine, epiteli, leucocite, mucină - substanțe azotate neproteice (uree, acid uric, aminoacizi, creatinină) și substanțe neazotate (acidul lactic).

e. Determinarea pH-ului. Într-o eprubetă se pun 1 ml salivă + 1 picătură de fenolftaleină (0,1 % în alcool); se titrează cu NaOH 0,02 N pînă la punctul de viraj. Exprimarea se face în grame HCl 0,02 N. Normă 4,8-8,2.

b. Identificarea mucinei

Material necesar : salivă eprubete, pipete, acid acetic

20 %.

Tehnică : se recoltează într-o eprubetă 2 ml salivă, peste care adăugăm câteva picături de acid acetic 20 %. Mucina din salivă sub acțiunea acidului acetic va precipita sub forma unui vâl.

c. Identificarea fosforului în salivă

Material necesar: salivă, soluție acidă de molidat de amoniu, hidrochinonă 0,5 %, pipete, eprubete.

Tehnică: se iau 2 eprubete. În prima marterul - se pun 5 ml apă distilată. În a doua, 5 ml salivă. Se adaugă apoi în fiecare eprubetă : 1 ml soluție molidat, 0,5 ml sulfat de sodiu 20 %, 0,5 ml hidrochinonă. După 10 minute se citesc rezultatele. În eprubeta a doua apare o colorație albastră ce indică prezența fosforului, pe când în eprubeta marter nu apare.

d. Determinarea sodiului, potasiului și calciului

Se recoltează salivă; se filtrează. Se iau din saliva filtrată 5 ml și se trec într-un balon cetat de 50 ml cu apă distilată. Citirile se fac la flăcetoțetru utilizând filtrele respective. Rezultatele se exprimă în mEq/l sau în mg %.

II. Explorarea stomacului cuprinde: investigarea funcției secretorii și evacuatorii precum și ex.morfologic

1. Explorarea funcției secretorii

În 24 ore stomacul secretă 1,5-2,5 litri suc gastric.

În compoziția sucului gastric intră substanțe minerale : acidul clorhidric, cloruri de sodiu, potasiu, amoniu, fosfați de calciu și magneziu, sulfocianuri, precum și substanțe organice: enzime (pepsina, labfermentul, lipazele) acid lactic, citric, mucine .

Acidul clorhidric (cea mai importantă substanță anorganică) se găsește sub formă liberă și combinat cu proteine. Împreună cu acizii organici, lactic, butiric și carbonic, HCl formează aciditatea totală a sucului gastric.

Recoltarea secreției gastrice.

Metodele de stimulare a secreției gastrice și de obținere a sucului gastric sînt numeroase. Mai fundamentate din

punct de vedere fiziologic sînt probele farmacologice care folosesc agenți ce stimulează direct masa celulelor secretoare (histamina, gastrina, histalog) sau indirect prin intermediul vagului (insulina).

Testul maximal cu histamină (testul Kay)

Metodă : dimineața, după 12 ore de post alimentar, se introduce sonda Einhorn în stomac pînă la diviziunea 50 cm de la arcada dentară. - Se controlează radiologic poziția ei. Se începe recoltarea secreției gastrice după îndepărtarea reziduiului gastric. Recoltarea secreției gastrice se face continuu cu ajutorul unei seringi, sau a unei pompe de aspirație, în eșantioane separate, fiecare de 15 minute. Secreția gastrică recoltată în prima oră (4 eșantioane de cîte 15 minute) reprezintă secreția bazală. La jumătate de oră de la începerea testului (deci după recoltarea primelor două eșantioane se administrează i.m. un antihistaminic (100 mg romergan sau feniramin). După colectarea secreției bazale timp de 1 oră, se administrează fosfat acid de histamină în doză de 0,04 mg/kg.corp subcutanat sau 0,025 mg clorhidrat de histamină/kg.corp subcutan. Se continuă aspirația secreției gastrice în continuare 1 oră (4 eșantioane de cîte 15 minute).

Testul submaximal (testul Lambling)

Metoda este similară testului Kay; histamina se administrează însă în doză de 0,01/kg.corp, efectele secundare ale acesteia fiind mai reduse. Testul prezintă desavantajul nereproductibilității rezultatelor.

Testul cu insulină (Hollender). Principiu. Hipoglicemia indusă de insulină crește secreția gastrică acidă prin stimularea nucleului dorsal al vagului.

Sucul gastric recoltat este examinat macro și microscopic; se dozează aciditatea și fermentii. a. Dozarea acidității (Tehnica)

Aciditatea se dozează fie în cantitatea totală a sucului gastric obținut prin tubaj unic, fie în fiecare porțiune a lichidului recoltat în etape, după prînzul de probă. Sucul gastric este centrifugat 10 minute la 3000 turații/minut sau filtrat prin tifon.

Filtratul este apoi supus examenului chimic pentru determinarea acidității libere, combinate și totale.

Dozarea acidității din diferitele categorii amintite se

efectuează prin metoda volumetrică cu hidroxid de sodiu 0,1 N în prezența reactivului Töpfer-Linossier.

Reactivi: hidroxid de sodiu 0,1 N și reactivul Töpfer-Linossier : (0,25 g paradimetil-aminoazobenzen + 1 g fenolftaleină în 100 ml alcool 96°) care are o culoare galbenă-portocalie.

Principiu. Acidul clorhidric liber colorează reactivul în roșu, pe când în lipsa lui, acidul clorhidric combinat colorează reactivul în portocaliu. Acizii organici nu schimbă culoarea reactivului.

Tehnica. Într-un balon Erlenmayer de 100 ml se pun 5 ml suc gastric filtrat sau centrifugat, 5-6 ml apă distilată și 3-4 picături din reactivul Töpfer-Linossier. Datorită acidului clorhidric liber lichidul se colorează în roșu. Se adaugă apoi dintr-o biuretă Mohr picătură cu picătură soluție de hidroxid de sodiu 0,1 N, până când culoarea roșie virează spre cea galbenă-portocalie. Se notează cu N_1 numărul de ml de NaOH n/ utilizați la titrarea acidității libere.

Se continuă titrarea adăugând din biureta Mohr soluție de NaOH 0,1 N până când se neutralizează cantitatea totală de acizi și apare, după o prealabilă colorație a lichidului în galben-deschis o nuanță de roz. Se notează cu N_2 numărul total de ml din soluția NaOH 0,1 N utilizați la titrarea acidității totale.

Exprimarea rezultatelor poate fi efectuată sub formă de concentrație a acidității sau sub formă de debit clorhidric; în acest caz se ține cont și de volumul secretat. Concentrațiile de HCl se exprimă sub formă de unități clinice Jaworsky sau mEq/l. Unitățile clinice reprezintă numărul de mililitri NaOH 0,1 N necesari pentru neutralizarea acidității în 100 ml suc gastric. Înmulțind numărul de ml NaOH necesari pentru neutralizarea acidității din 5 ml suc gastric cu 20 se obține rezultatul în unități clinice.

Intrucât, numărul de mililitri NaOH 0,1 N necesari pentru neutralizarea acidității din 100 ml suc gastric este egal cu numărul de mililitri NaOH 1 N necesari pentru neutralizarea acidității din 1000 ml suc gastric, unitățile clinice corespund noțiunii de mEq/l (1 unitate clinică = 1 mEq/l).

O altă formă de exprimare este de grame HCl/1000 ml.

Deoarece un mEq de HCl este egal cu 0,0365 g, transformarea unităților clinice (mEq/l) în g HCl se face înmulțindu-se valoarea în unități clinice cu factorul 0,0365.

Exprimarea mai corectă se face în termeni de debit de acid clorhidric (notat internațional prin OH^+), prin aplicarea la fiecare probă de suc gastric ecuația următoare :

$$\text{Debit de HCl (mEq/oră)} = \frac{\text{Volumul} \times \text{aciditatea titrabilă}}{1000}$$

Volumul fiecărei probe se exprimă în ml. Aciditatea titrabilă se determină colorimetric utilizând ca indicator roșu fenol, titrarea se face cu soluție 0,1 normal de hidroxid de sodiu cu pH 7,0-7,4. Aciditatea titrabilă reprezintă numărul de cmc din soluția 0,1 n de Hidroxid de sodiu utilizați pentru a vira culoarea indicatorului de pH de la roșu la galben deschis.

Debit acid bazal (D.A.B.) mEq/oră. Secreția bazală reprezintă întregul suc gastric recoltat în prima oră, înaintea administrării histaminei.

Debit acid maximal (D.A.M.) mEq/oră reprezintă răspunsul secretor acid după administrarea histaminei. Calculul D.A.M. se face pe timp de 1 oră după administrarea histaminei prin sumarea debitelor de ioni H^+ liberi din fiecare din cele patru eșantioane de câte 15 minute.

Tabel XIV

Debitul acid gastric la persoane normale și în diferite afecțiuni

Starea	Secreția bazală		Secreția maximală	
	Vol.(ml)	DAB mEq/oră	Vol.(ml)	DAM mEq/oră
Normal	60	2,0 ± 2,0	250	18,0 ± 8,0
Ulcer gastric	60	1,2 ± 1,5	240	14,0 ± 10,0
Ulcer duodenal	80	4,0 ± 4,0	330	34,0 ± 13,0
Cancer gastric	45	0,3 ± 1,0	240	2,5 ± 3,5

Valorile normale ale acidității variază cu absența sau prezența stimulării și cu medalitatea de stimulare.

Secreția bazală (nestimulată) = Aciditatea liberă 0-30 mEq/l; aciditate totală = 10-50 mEq/l, debitul clorhidric este în medie de

2 mEq/oră, volumul de suc gastric secretat în condiții bazale în decurs de o oră este de aproximativ 60-70 ml.

Prin stimulare cu histamină, aciditatea liberă = 50-120 mEq/l; aciditatea totală 60-140 mEq/l. Debitul clorhidric este în medie de 20 mEq/oră, volumul de suc gastric secretat în decurs de o oră este de 250 ml.

În ulcerul duodenal se constată o creștere moderată a secreției bazale de acid clorhidric (4 mEq/oră). După stimulare cu histamină debitul clorhidric ajunge în medie la 34 mEq/oră. În ulcerul gastric modificările acidității sînt necaracteristice.

În anemia de tip Biermer (atrofie a mucoasei gastrice) și în unele forme de neoplasm gastric se constată o aclorhidrie histamino-rezistentă.

Explorarea acidității fără utilizarea sondei. Pentru determinarea acidității sucului gastric se folosesc metode ce utilizează substanțe colorate și metode cu rășini schimbătoare de ioni. Principiu. Colorantul se eliberează în cantități relativ mari numai în mediul gastric acid.

Aciditatea poate fi apreciată în urină printr-o reacție simplă de culoare după o oră prin comparație cu o scară gradată.

b. Determinarea pepsinei. Debitul de pepsină este paralel cu debitul de acid clorhidric - valoarea normală de pepsină este 0,5-1,0 mg/ml suc gastric. În ulcerul duodenal valorile acestea sînt de 3 ori mai mari.

c. Examenul macroscopic oferă unele date importante pentru diagnostic. Un volum mare de reziduu gastric cu conținut alimentar, pledează pentru o stenoză pilorică. O culoare galben verzuie a sucului gastric indică prezența bilei, produsă prin refluxul bilei prin pilor.

Prezența unei hemoragii digestive superioare în suc gastric este evidențiată printr-o culoare rozie (sînge proaspăt) sau drojdie de cafea (sînge digerat).

d. Examenul microscopic se efectuează prin centrifugarea sucului gastric.

Sedimentul normal cuprinde: rare celule epiteliale, rare leucocite, 1-2 hematii.

Un număr mare de leucocite indică un proces inflamator

(gastrită).

Efectuarea unei celerații speciale a sedimentului poate evidenția celule neoplazice.

2. Explorarea funcției evacuatorii

a. Examenul radiologic

b. - Rezidul gastric. Dacă conținutul gastric aspirat prin sonda Einhorn diminuează pe nemâncate este mai mare de 100 ml se presupune o stenoză pilorică.

3. Examenul endoscopic, biopsie, citologia dirijată

Acestea se realizează cu ajutorul fibroscopului care oferă posibilități de a efectua biopsii și a preleva material pentru examen histologic sub control vizual precum și fotografierea leziunilor.

III. Explorarea intestinului

Explorarea intestinului se va efectua prin: examenul coprologic, explorarea sucului duodenal și intestinal, explorarea funcției de absorbție intestinală, examenul radiologic, examenul endoscopic biopsia intestinală.

1. Examenul coprologic

Examinarea scaunului este foarte importantă, putând furniza date atât asupra digestiei cât și asupra absorbției substanțelor alimentare.

Pentru informații cât mai exacte bolnavul este supus în prealabil (3-4 zile) unui regim alimentar de probă, care să conțină țesut conjunctiv, țesut muscular, grăsimi, amidon și celuloză, într-un raport bine stabilit. Regimul cel mai des întrebuintat este cel preconizat de Schmidt-Strassburger. Se va suspenda de asemeni orice medicație ce ar putea modifica culoarea sau conținutul materiilor fecale (Fier, bismut, purgative, cărbune etc.).

Prânzul de probă Schmidt-Strassburger se administrează trei zile consecutiv, în felul următor: dimineața la ora 8: 1/2 litru lapte și 50 g pesmet. La ora 10: 1/2 litru lapte, supă de ovăz strecurată, pregătită din 40 g fulgi de ovăz, 10 g unt, 200 g lapte, 300 g apă, un ou și puțină sare.

La ora 12: 125 g carne tocată friptă numai superficial rămânând crudă la mijloc, 20 g unt, 250 g pireu de cartofi, pregătit cu 100 g lapte, 10 g unt și puțină sare.

La ora 4: același regim ca dimineața la ora 8. Seara la ora 20: regim ca la ora 10.

a. Examenul macrescopic

Acesta cuprinde examenul cantității, culoarea, consistența, mirosul.

Cantitatea totală de materii fecale eliminată în 24 ore este de 100-200 g. Volumul este crescut la bolnavii cu afecțiuni pancreatice, enterocolite grave, scăzut la bolnavii cu constipație. Culoarea normală este brună (datorită stercobilinei) variază cu regimul alimentar. Scaunul este decolorat, cu aspect albicios - argilos în icterul obstructiv (absența pigmentilor biliari). Prezența sîngelui schimbă culoarea scaunului în roșie. Culoarea neagră în cazuri de melenă.

Consistența scaunului este păstoasă. Când tranzitul intestinal este rapid, scaunul prezintă o consistență moale. În constipație este de consistență crescută.

Mirosul: puternic mirositor la persoanele ce consumă carne multă, slab mirositor la acei ce consumă un regim vegetarian.

b. Examenul microscopic

Materiile fecale se examinează pe mai multe preparate proaspete între lamă și lamelă.

În practica examenului microscopic se folosesc trei preparate care necesită următorii reactivi: soluție Lugol pentru colorarea amidonului și a anumitor microorganisme (la 2 g iodură de potasiu dizolvată în 30 ml apă se adaugă 1 g iod).

Soluția Sudan III, pentru colorarea grăsimilor (2 g colorant Sudan III sînt dizolvate în 100 ml alcool 70 % sau într-un amestec de acid-alcool. Se combină 10 ml alcool 96° + 90 ml acid acetic glacial).

Soluția apoasă saturată de albastru de Nil pentru colorarea acizilor grași.

Preparatul nativ. Pe o lamă de sticlă se pune o mică porțiune din materiile fecale proaspete și se acoperă cu o lamelă. Apoi

se exercită o ușoară presiune digitală., pînă cînd se obține un strat uniform cît se poate de subțire.

Lama cu reactivul Lugol se prepară la fel ca și preparatul nativ, cu singura deosebire că înainte de a se acoperi cu lamela se adaugă cîteva picături din soluția Lugol pentru colorarea amidonului.

Lama cu reactivul Sudan III se prepară ca preparatul II, numai că reactivul Lugol este înlocuit cu reactivul Sudan III specific pentru colorarea grăsimilor.

Lamele astfel pregătite sînt examinate la microscop, pentru cercetarea resturilor alimentare de origine vegetală: amidon, eritrodextrină și celuloză digerabilă, provenită din pîine, făina-se, cartofi, vegetale. Se cercetează de asemenea fibrele musculare, grăsimile și eventual prezența țesutului conjunctiv.

Soluția Lugol colorează amidonul nemodificat în albastru, amidonul parțial digerat în violet negricios. Dextrinele sînt colorate în roșu-roz de către soluția Lugol. Amidonul modificat sau crud se prezintă sub formă de grăunțe rotunde sau ovale, pe cînd amidonul digerat își pierde structura. O cantitate mică de amidon se găsește și în materiile fecale normale. Cînd apare în cantitate mare, el indică un peristaltism accentuat în intestinul subțire și gros, îndeosebi în segmentul cecal.

Prezența celulozei digerabile denotă un tranzit accelerat prin intestinul gros, în mod normal, celuloza se digerează complet în colon.

Fibrele musculare se prezintă sub formă unor mici fragmente colorate, mai mult sau mai puțin intense, în raport cu cantitatea de bilă din intestin. În cazuri patologice se întîlnesc fibre musculare atît de mari, încît se observă chiar cu ochiul liber. Digestia fibrelor musculare se face sub acțiunea sucului pancreatic. Prezența unei cantități mari de fibre nedigerate indică o insuficiență funcțională a pancreasului. O cantitate mare de fibre musculare mai poate fi constatată în cazul accelerării tranzitului intestinal.

Grăsimile lipsesc în scaunul normal. În insuficiențele de digestie și absorbție, de tranzit, ele apar sub formă de grăsimi

se exercită o ușoară presiune digitală., pînă cînd se obține un strat uniform cît se poate de subțire.

Lama cu reactivul Lugol se prepară la fel ca și preparatul nativ, cu singura deosebire că înainte de a se acoperi cu lamela se adaugă cîteva picături din soluția Lugol pentru colorarea amidonului.

Lama cu reactivul Sudan III se prepară ca preparatul II, numai că reactivul Lugol este înlocuit cu reactivul Sudan III specific pentru colorarea grăsimilor.

Lamele astfel pregătite sînt examinate la microscop, pentru cercetarea resturilor alimentare de origine vegetală: amidon, eritrodextrină și celuloză digerabilă, provenită din pîine, făinoase, cartofi, vegetale. Se cercetează de asemenea fibrele musculare, grăsimile și eventual prezența țesutului conjunctiv.

Soluția Lugol colorează amidonul nemodificat în albastru, amidonul parțial digerat în violet negricios. Dextrinele sînt colorate în roșu-roz de către soluția Lugol. Amidonul modificat sau crud se prezintă sub formă de grăunțe rotunde sau ovale, pe cînd amidonul digerat își pierde structura. O cantitate mică de amidon se găsește și în materiile fecale normale. Cînd apare în cantitate mare, el indică un peristaltism accentuat în intestinul subțire și gros, îndeosebi în segmentul cecal.

Prezența celulozei digerabile denotă un tranzit accelerat prin intestinul gros, în mod normal, celuloza se digerează complet în colon.

Fibrele musculare se prezintă sub formă unor mici fragmente colorate, mai mult sau mai puțin intens, în raport cu cantitatea de bilă din intestin. În cazuri patologice se întîlnesc fibre musculare atît de mari, încît se observă chiar cu ochiul liber. Digestia fibrelor musculare se face sub acțiunea sucului pancreatic. Prezența unei cantități mari de fibre nedigerate indică o insuficiență funcțională a pancreasului. O cantitate mare de fibre musculare mai poate fi constatată în cazul accelerării tranzitului intestinal.

Grăsimile lipsesc în scaunul normal. În insuficiențele de digestie și absorbție, de tranzit, ele apar sub formă de grăsimi

neutre, acizi grași și săpunuri. Grăsimile neutre apar sub formă de picături mici, colorate în galben de pigmentii biliari. Grăsimile sînt celerate de reactivul Sudan III în portocaliu sau roșu, iar cu albastru de Nil, în rez.

Acizii grași apar sub formă de cristale, ace lungi rine sau lamele și sub formă de picături de diferite mărimi. Reactivul Sudan III nu celerază cristalele de acizi grași, ei le dizolvă. Acizii grași sînt celerati în albastru închis cu reactivul albastru de Nil. Săpunurile se prezintă, fie sub formă de cristale, fie ca mase neregulate, cu forme variate. Săpunurile nu se celerază cu Sudan III.

Eliminarea unei cantități mari de grăsimi indică o insuficiență pancreatică și biliară.

C. Examenul chimic constă în cercetarea pH, dozarea grăsimilor, azotului, acizilor organici, a amoniacului, a hemoragiilor oculte și a pigmentilor biliari.

Determinarea pH se face cu hîrtia de turnesol - în med normal este neutră, în prezența unei celopatii de putrefacții reacția este alcalină, într-o celopatie de fermentație reacția devine acidă.

Dozarea grăsimilor. Normal se elimină prin scaun maximum 5 g grăsimi pe zi; eliminarea unei cantități mai mari indică prezența unei afecțiuni pancreatice, hepatice, intestinale.

Dozarea azotului. Normal se elimină prin fecale 2,5 g azot în 24 ore. Valori peste 3 g azot în 24 ore definesc creatorea (pancreatite cronice enteropatii cronice, sindroame de mal absorbție).

Cercetarea pigmentilor biliari. În fecalele normale se găsesc stercobilinogen și stercobilină. Prezența bilirubinei denotă un tranzit intestinal rapid. Absența pigmentilor biliari denotă existența unui obstacol biliar. Normal 20-280 mg/100 g materii fecale.

Determinarea acizilor organici și amoniacului. Oferă relații asupra predominării procesului de putrefacție sau fermentație. Normal acizii organici variază între 15-18 ml HCl n/10 la 10 g materii fecale și amoniac între 1-4 ml de hidroxid de sodiu 1/10 pentru 10 g materii fecale.

Determinarea hemoglobinei în materiile fecale

În materiile fecale, hemoglobina este uneori atât de modificată și se găsește în cantitate atât de mică, încât se poate pune în evidență numai prin reacții chimice. Procedeele chimice sînt foarte sensibile; din această cauză, rezultatul pozitiv nu are nici o valoare decît în cazul cînd s-au eliminat complet din regimul alimentar toate alimentele care conțin sînge precum și medicamente ce conțin fier. Regimul durează 3 zile și este compus din lapte și făinoase.

Reacția A d l e r utilizează reactivul Adler:

- benzidină cristale, acid acetic 50 %, apă oxigenată 10 %.

În 5 ml acid acetic 50 % se dizolvă 0,025 mg benzidină. După dizolvarea completă se adaugă 2 ml apă oxigenată 10 %.

Tehnica. O mică porțiune din materiile fecale se triturează cu 10 ml apă. Se filtrează și se fierbe filtratul pentru distrugerea oxidazelor leucocitare.

Reactivul Adler se repartizează, în două eprubete: o eprubetă servește ca martor și nu trebuie să dea în 20-30 minute o colorație albastră sau verzuie, iar în cealaltă se adaugă picătură cu picătură 1-2 ml filtrat fierț și răcit; în prezența sîngelui apare o colorare albastră.

d. Examenul bacteriologic (coprocultura) reprezintă însămînțarea pe medii selective de cultură a materiilor fecale.

e. Examen parazitologic

f. Examen micologic

2. Explorarea sucului duodenal și intestinal

Cantitatea de suc intestinal secretat în 24 ore este de 2-3 l. Este un lichid limpede incolor cu un pH 7-8,3. Conține substanțe organice și anorganice. Cele mai importante substanțe organice sînt enzimele. Substanțele anorganice sînt reprezentate prin: Clorură de sodiu, bicarbonați. Tubajul intestinal se practică cu scopul prelevării sucului intestinal - recoltarea se face, cu sonda Miller-Abbott sau sonda Einhorn.

3. Explorarea funcției de absorbție intestinală. Se urmărește absorbția glucidelor, lipidelor și proteinelor.

Absorbția glucidelor; testul cu D-xiloză. Această pentoză inactivă metabolic se absoarbe la nivelul jejunului și se elimină în totalitate prin rinichi. Testul se efectuează astfel: dimineața pe nemâncate se administrează 5 g D-xiloză în 250 ml apă și se colectează urina din următoarele 5 ore pentru determinarea xilozei. În mod normal se elimină 1,5 g xiloză. Eliminări mai reduse se vor găsi în afecțiuni care interesează porțiunea proximală a intestinului subțire (diverticuloză jejunală, etc.).

Absorbția lipidelor și a proteinelor se poate cerceta cu ajutorul izotopilor radioactivi. Se utilizează trioleina I^{131} acid oleic I^{131} pentru lipide; prin administrare de serum albumină umană marcată cu I^{131} sau metionină marcată cu S^{35} se cercetează absorbția proteinelor urmărindu-se radioactivitatea sanguină și fecală.

4. Examenul radiologic, efectuat "pe gol" al abdomenului, precum și cu substanță opacă (sulfat de bariu) reprezintă un examen important pentru unele afecțiuni intestinale.

5. Rectosigmoidoscopia, este o metodă deosebit de importantă pentru diagnosticul afecțiunilor recto-sigmoidiene.

6. Biopsia de mucoasă, este utilă în diagnosticul afecțiunilor intestinale difuze. Sonda de endobiopsie intestinală mai frecvent utilizată este sonda Crosby-Kugler. Pe fragmentul de mucoasă recoltat se execută examene histologice, histoenzimatice etc.

IV. Explorarea pancreasului

Explorarea pancreasului va urmări investigarea atât a pancreasului exocrin cât și a pancreasului endocrin.

1. Explorarea funcției pancreasului exocrin: ^{a.} cercetarea enzimelor pancreatice se va face: în sînge, urină, materii fecale și în sucul duodenal. În mod obișnuit se dozează amilaza.

Amilazemia este de 16-32 unități Wehlgemuth (UW). Este crescută în: leziuni pancreatice acute; în perioada de acutizare a pancreatitelor cronice. Este scăzută în sceleroze cu atrofie pancreatică.

Cercetarea amilazei serice

Determinarea amilazei se bazează pe acțiunea specifică a amilazei de a hidroliza amidonul pînă în stadiul de dextrină.

Metoda Wohlgemuth

Principiu. O unitate de amilază sau unitate Wohlgemuth (U.W) este cantitatea de ferment care poate degrada 1 mgr amidon în 30 minute, la temperatura de 38° până în stadiul de dextrine necolorabile prin iod.

Tehnică. Se numerotează 10 eprubete de hemoliză de la 1-10. În prima eprubetă se introduc 2 ml de ser (urină, suc duodenal) iar în celelalte 9 câte 1 ml soluție NaCl 1 % apoi se ia din prima eprubetă 1 ml se trece în a doua, se amestecă, se ia din aceasta 1 ml care se trece în a treia ș.a.m.d. până la eprubeta 10. Mililitrul extras din ultima eprubetă se aruncă. Se realizează astfel o serie de diluții progresive, în care fiecare eprubetă conține jumătate din cantitatea de ferment a celei premergătoare. În eprubetele 2-10 se adaugă câte 2 ml dintr-o soluție de amidon 1 % - se agită și se pun în termostaț la 38° timp de 30'. După ce sînt scoase, sînt răcite repede la un curent de apă, pentru întreruperea acțiunii fermentului, și se adaugă în fiecare câte 1-3 picături de sol. de iod N/50. Eprubetele care conțin amidon nehidrolizat, prezintă o culoare albastră eprubetele cu amidon digerat prezintă după gradul de scindare o culoare roșie albastră (eritrodextrina) albastru violet, roșie-gălbui, sau galbenă. Limita inferioară a acțiunii fermentative este indicată de prima eprubetă din serie care prezintă culoarea albastru-roșietică, calculul făcîndu-se pe baza celei imediat premergătoare -

Calcul: $U.D.(U.W) = 2^X$ unități diastazice (unități Wohlgemuth) unde X = Nr. eprubetei unde nu mai apare culoarea albastră sau indicele de diluție se înmulțește cu 2. Diluțiile realizate în diferitele eprubete sînt:

Eprubeta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Diluția	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512

roșie-albastră ← necolorabil ← iod → albastru → albastru

Exemplu : dacă culoarea albastru-roșietică a apărut în eprubetă 9, calculul se face pe baza celei de a 8 (diluția 1/128). Deci puterea amilazică este de $128 \times 2 = 256$ U.W. sau $2^X = X =$
 = Nr. eprubetei $2^8 = 256$ U.W.

Calcul după formula 2^x			
Eprubeta	1 = 2^1 =	2	U.W.
"	2 = 2^2 =	4	"
"	3 = 2^3 =	8	"
"	4 = 2^4 =	16	"
"	5 = 2^5 =	32	"
"	6 = 2^6 =	64	"
"	7 = 2^7 =	128	"
"	8 = 2^8 =	256	"
"	9 = 2^9 =	512	"
"	10 = 2^{10} =	1024	"

Amilazuria este de 32-64 UW; este modificată în aceleași condiții ca și amilaza-serică.

b. Examenul coprologic (vezi examenul microscopic) acesta evidențiază amidon nedigerat, fibre musculare incomplet digerate; prezența grăsimilor în cazul de insuficiență pancreatică.

c. Explorări radio-izotopice. Scintigrama pancreatică poate indica în cazuri de pancreatite cronice o fixare redusă a radioizotopului; în cancer pancreatic, o imagine lacunară la acest nivel.

d. Explorarea radiologică. Examenul evidențiază prin semne directe sau indirecte modificări patologice ale pancreasului; procese tumorale, procese inflamatorii, calculi pancreatici etc.

2. Explorarea funcțională a pancreasului endocrin, cercetează tulburările metabolismului glucidic care apar secundar unei carențe sau hiperproducției de insulină. Testele mai frecvent utilizate sînt: proba hiperglicemiei provocate, proba dublei încărcări cu glucoză (Staub-Traugott), testul cu tolbutamidă (vezi capitolul fiziopatologia metabolismului glucidic).

V. Explorarea ficatului și căilor biliare

Principalele metode de explorare a ficatului pot fi sistematizate în funcție de diferitele sindroame ce caracterizează suferința hepatică; este util de a fi completate cu expl. morfologică.

1. Teste de investigare a sindromului de hiperactivitate mezenchimală

Afectarea mezenchimului în cursul bolilor hepatice se

traduce prin hiperactivitatea celulelor Kupffer și infiltrații limfoplasmocitare periportale. Pe plan umoral acestea se pot evidenția în modificarea unor teste de disproteinemie și a electrolitelor (vezi cap. fiziopatologia metabolismului proteic).

2. Teste de investigare a sindromului de hepatocitoliză

Agresiunile variate (infecții, substanțe toxice, medicamente) produc modificări morfofuncționale a celulelor hepatice (organite, citoplasmă, membrane celulare), cu trecerea unor enzime din celulă în ser. Se vor doza :

a. Transaminazele sunt enzime catalizatoare în procesele de aminoacidogeneză. Valori ridicate în ser, sunt indicii de distrucție tisulară. Deși nu sunt specifice pentru ficat sunt utile în decelarea leziunilor incipiente și în urmărirea evoluției afecțiunii.

În practică, se cercetează două varietăți de transaminază G.P.T. și G.O.T.

Raportul dintre G.P.T./G.O.T. reprezintă coeficientul de Ritis ($n=1,3-1,6$). /GPT

G.P.T. (alanin-oxoglutarat-aminotransferază) normal 25 U.
(transaminază glutamico-piruvică) Karmen.

G.O.T. (aspartat-oxoglutarat-aminotransferaza) normal 40 U.
(transaminază oxalico-acetică) Karmen

În hepatitele acute transaminazele cresc brusc (500 U.K.). În hepatita cronică creșterea acestora indică agravarea leziunilor hepatice. În tumori hepatice și ciroză se constată de asemenea valori modificate. Transaminazele pot fi crescute pasager în afecțiuni biliare inflamatorii și obstrucție coledociană.

b. Lactat-Oxido-reductaza (LDH) normal 100-500 U.K. are în general același comportament ca și transaminazele.

c. Glutamat-oxido-reductaza este o enzimă exclusiv mitocondrială. Este modificată numai în hepatitele acute grave și în procesele distrofice sau necrotice din hepatitele cronice și ciroza hepatică, de asemeni în procesele bilie-obstructive.

d. Ornitin-carbamil-transferaza (OCT).

Determinarea acestei enzime din ciclul ureoformator, reprezintă un test prețios, de investigare a leziunilor incipiente a hepatocitului, fiind deosebită în hepatita acută.

Este util de asemenea, în urmărirea evoluției hepatitei cronice și în ciroză.

e. Sideremia. Valorile normale ale ferului serie (ferul poate fi eliberat în urma citolizei hepatice) sînt de 110-120 gama % la bărbat și 85-90 % la femei.

În hepatita acută sideremia crește constant, paralel cu gravitatea bolii.

Se observă de asemenea creșteri mai importante, în hepatitele toxice și în hepatita subacută alcoolică.

În obstrucții biliare, sideremia crește odată cu apariția leziunilor hepato-celulare.

3. Teste de investigare ale insuficienței hepatocelulare

a. Determinarea fibrinogenului (concentrația plasmatică normală, 0,2-0,4 g/100 ml ser); scade în cazul unor distrofii hepato-celulare severe.

b. Explorarea complexului protrombinic (normal 11-13 secunde) corespunzător unei concentrații de 100 %. Valorile limite normale sînt între 16 secunde (110 %) și 11 secunde (80 %). Valori sub 60 % sînt considerate ca o expresie a disfuncției hepatocelulare.

Testul saturării cu vitamină K (Keller). Prin acest test se poate face un diagnostic diferențial între un timp de protrombă prelungit, produs prin leziuni hepato-celulare, sau produs de o resorbție anormală de vitamina K. Testul constă în determinarea timpului de protrombină înainte și după administrarea i.v. de vitamină K. Dacă se obține o ameliorare de cel puțin 15 % se poate diagnostica o scădere a complexului protrombinic prin resorbție insuficientă de vitamina K. Dacă constanta rămîne nemodificată aceasta indică o sinteză deficitară prin lezarea hepatocitului.

c. Explorarea metabolismului glucidic

În afecțiunile hepatice se vor produce tulburări ale acestui metabolism, ficatul fiind un organ important în menținerea echilibrului glicemic (vezi cap. Fiziopatologia metabolismului glucidic).

d. Explorarea metabolismului lipidic

Ficatul deține un rol important în metabolismul lipidic realizînd oxidarea lipidelor, sinteza de fosfolipide, colesterol

și esteri de colesterol. În afectarea celulei hepatice se vor produce tulburări ale metabolismului lipidic (vezi cap. Fiziopatologia metabolismului lipidic).

4. Teste de investigare ale funcției de epurare. Aceste teste investighează capacitatea ficatului de epurare. Pentru această investigare se folosesc o serie de substanțe colorate: indigo carmin, fenolftaleina, azorubin S, verdele de indocianină, tetrabromsulfonftaleinatul de sodiu (BSP) etc.

În practica curentă se utilizează BSP folosindu-se ca metodă: determinarea retenției în plasmă a BSP, sau determinarea clearance-ului hepatic.

Determinarea retenției în plasmă a BSP constă în dozarea cantității de substanță care nu a fost metabolizată și nici eliminată în urină după 45 de minute de la injectarea i.v. a substanței Normal, după 45 minute retenția de colorant este sub 5 % (urme). În hepatitele cronice, ciroze ușoare, retenția este de 5-15 % în cele severe între 15-50 %.

În practică se folosește frecvent determinarea clearance-ului fracționat sau relativ care constă în prelevarea succesivă de ser după injectarea substanței și urmărirea curbei de epurație.

5. Explorarea morfologică a ficatului

a. Laparoscopia (peritoneoscopia) - constă în investigarea cavității abdominale cu ajutorul unui endoscop după ce s-a executat în prealabil un pneumoperitoneu.

b. Punctia biopsică hepatică

c. Explorarea hepatică cu radio-izotopi

Explorarea mezenchimului hepatic, cu ^{198}Au coloidal se folosește pentru determinarea debitului sanguin hepatic (D.S.H.ml/minut) și cercetarea scintigrafică a splinei și ficatului.

d. Șplenoportografia izotopică se utilizează în sindromul de hipertensiune portală.

6. Teste de investigare a sindromului bilio-excretor

Aceste teste presupun: examenul bilei și a căilor biliare, determinarea pigmentilor și acizilor biliari precum și dozarea enzimelor de excreție.

a. Prin tubajul duodenal, se examinează căile biliare, duodenul și pancreasul exocrin. Această metodă oferă indicații asupra componentelor bilei, precum și asupra dinamicii scurgerii bilei.

Bila recoltată va fi supusă examenului macroscopic, chimic, citologic, parazitologic și bacteriologic.

Examenul macroscopic : -bila A (coledociană) este un lichid clar, puțin viscos, de culoare galben-aurie;

-bila B (veziculară) în cantitate de 40-60 ml are o culoare verde-brună;

-bila C (hepatică) culoare galben-aurie.

În cazul unei colecistite cronice, bila are o culoare verzuie. În procesele inflamatorii ale căilor biliare conține o cantitate mare de mucus.

Examenul chimic evidențiază componentii bilei.

Constituenții principali ai bilei sînt : sărurile biliare, (glicolatul de sodiu și taurocolatul de Na); pigmenti biliari, (bilirubina și biliverdina), colesterolul, lecitina, acizi grași, mucina și substanțe anorganice : cloruri de K, Ca, bicarbonați, fosfați.

Examenul citologic: la examenul microscopic al sedimentului biliar, în mod normal se găsesc: rare celule epiteliale, leucocite și hematii. În condiții patologice apar numeroase celule epiteliale și sanguine (duodenită) - celule neoplazice - cristale de colesterină.

b. Explorarea radiologică oferă relații asupra căilor biliare intra și extrahepatice precum și asupra venei porte prin splenoportografie.

Se efectuează examene radiologice simple sau radiografii cu substanțe de contrast.

c. Determinarea pigmentilor biliari și a sărurilor biliare se va efectua în sînge, urină și materii fecale.

~~cele~~. Se vor cerceta de asemenea o serie de enzime "de excreție" localizate în membrana hepatocitului și eliminate de bilă.

Examenul sîngelui

Se va determina în ser : bilirubina totală, bilirubina conjugată și neconjugată, precum și acizii biliari (colalemia). Determinarea bilirubinei conjugate și neconjugate în ser: se efectuează curent prin reacția Hijmans van den Bergh care reprezintă un test calitativ. Determinarea cantitativă se efectuează prin metoda colorimetrică Malley, Fuentes, etc..

Valorile normale ale bilirubinei totale variază între 0-10 mg % cea mai mare parte fiind constituită din bilirubina neconjugată. Bilirubina neconjugată este crescută în icterul hemolitic (prehepatic) sau în cazul incapacității de conjugare a celulei hepatice (sindromul Crigler-Najjar, icterul fiziologic a nouilor născuți etc.).

Creșterea bilirubinei conjugate indică un icter hepatic.

Acizii biliari (colalemia). Valorile normale sînt sub 10 micro-g/ml. Se pot evidenția printr-un examen calitativ (reacția Hay). Dozarea cu diferențierea acizilor biliari se execută prin metoda (Sherlock, Careij etc.).

Acizii biliari sînt crescuți în icterele hepato-celulare precum și în icterele obstructive).

Examenul urinei

Determinarea bilirubinei se evidențiază curent prin reacții calitative, (reacția Gmelin Grimbart etc.) deoarece în mod normal aceasta nu se găsește în urină.

În icterele hepato-celulare și obstructive bilirubina apare în urină sub formă conjugată (hidrosolubilă).

În icterele hemolitice, bilirubina neconjugată deși în exces nu trece prin filtrul renal fiind liposolubilă. Urobilinogenul și urobilina se evidențiază în mod obișnuit printr-o determinare calitativă. (metoda Erlich). Urobilina va fi prezentă în icterele obstructive parțiale, în icterele hemolitice.

Sărurile biliare (colaluria) se evidențiază prin reacția Hay (floare de sulf) reacția Pettenkofer etc. Sînt prezente în icterele prin hepatită și cele obstructive.

Examenul materiilor fecale

În condiții fiziologice în materiile fecale, se găsește stercobilinogen și stercobilină.

Se evidențiază cu ajutorul reacției cu sublimat, perclorură de fier, acetat de zinc etc. Metoda Goiffon care utilizează soluția saturată de clorură mercurică reprezintă unul din testele calitative curent utilizate. În icterul obstructiv, materiile fecale, sînt decolorate - stercobilinogenul și stercobilina, fiind absente - În icterul hemolitic fecalele sînt intens colorate. În icterele hepatocelulare materiile fecale sînt deschise la culoare stercobilina fiind scăzută. Sărurile biliare, normal nu se găsesc în materiile fecale.

d Determinarea enzimelor de excreție

Fosfataza alcalină: valoarea normală 1-4 U Bodansky/100 ml sînge sau 3-14 U.King-Armstrong/100 ml sînge. În icterele obstructive se găsesc valori crescute în ser.

Nucleotidaza, intervine în metabolismul acizilor nucleici. Se găsește localizată în membranele celulare care delimitează capilarele biliare, în sinusoida, și celulele Kupffer - Valoare normală 5-8 U.I./l. Reprezintă un indicator prețios în cazul icterelor obstructive.

Leucin-amino-peptidaza. Valori normale: 15,8 m.U/ml - este o enzimă citoplasmatică utilizată pentru diferențierea icterelor; indică de asemenea leziuni hepatocelulare.

Tehnici biochimice curente în sindromul icteric

Examenul sîngelui: examenul bilirubinei conjugate și neconjugate. Metoda van den Bergh.

Bilirubina dă cu diazoreactivul Ehrlich un produs colorat în roșu purpuriu, a cărui intensitate este proporțională cu concentrația bilirubinei prezente.

Reactivi :

1. Diazo I: 0,5 g acid sulfanilic sînt dizolvate în 100 ml apă distilată; după dizolvare se adaugă 1,5 ml acid clorhidric concentrat (D= 1,19).

2. Diazo II: nitrit de sodiu 0,5 g %. Clorură de sodiu 0,9%

(Diazo I 6,4 ml + Diazo II 0,2 ml = Diazo reactivul Ehrlich)

Tehnica. Se iau trei eprubete de hemoliză în care se pun succesiv :

	Nr.1	Nr.2	Nr.3
	bilirubina (conjugată) (ml)	proba martor (ml)	bilirubina (neconjugată) (ml)
Ser nehemolizat	0,5	0,5	0,5
Reactiv Ehrlich	0,5		0,5
Clorură de sodiu 0,9 %	1,0	1,5	-
Alcool	-	-	1

Eprubetele se agită și se lasă în repaus 5 minute, apoi se face calitativ aprecierea rezultatelor.

Dacă a apărut culoarea roșie în eprubeta nr.1 = bilirubină conjugată, directă.

Dacă a apărut culoarea roșie în eprubeta nr.3 = bilirubină neconjugată, indirectă.

Dacă culoarea roșie a apărut atât în eprubeta nr.1, cât și în eprubeta nr.3 = bilirubină directă și indirectă.

Determinarea cantitativă se face colorimetric față de soluție de bilirubină care conține 0,5 mg bilirubină % ml.

0 unitate van den Bergh = 0,50 mg bilirubină/100 ml ser.

Examenul urinei

Determinarea urobilinogenului

Metoda Ehrlich. Reacția se bazează pe culoarea roșie pe care o dă urobilinogenul cu paradimetilaminobenzaldehidă (reactivul Ehrlich) în mediu acid.

Reactiv : reactiv Ehrlich : 5 g paradimetilaminobenzaldehidă sînt dizolvate în 150 ml acid clorhidric concentrat (D=1,19) + 150 ml apă distilată.

Tehnica. Într-o eprubetă se pun 10 ml urină proaspătă și

1 ml reactiv Ehrlich, se amestecă și se observă rezultatul după 3-5 minute. Prezența urobilinogenului este indicată de apariția unei colorații roșii.

Diferențe calitative. Reacția intens pozitivă = culoarea apare imediat la rece.

Reacția pozitivă = culoarea apare după 10 minute la rece.

Reacția negativă = culoarea nu apare nici la rece, nici la cald.

Determinarea bilirubinei

1. Metoda de orientare se face cu acid azotic fumans. Se udă cu urină o hîrtie de filtru și se pune în mijlocul acesteia o picătură de acid azotic fumans; inelele colorate verzui indică prezența bilirubinei și biliverdinei.

2. Metoda G m e l i n. Constă în oxidarea bilirubinei cu acid azotic în biliverdină.

Reactiv: acid azotic concentrat (D = 1,19) 100 ml + 0,06 g nitrit de sodiu.

Tehnica. Într-o eprubetă cu picior se pun 5 ml urină. Cu ajutorul unei pipete efilate se introduce, lăsînd să curgă liniștit la fundul eprubetei 1 ml din reactivul acid azotic + nitrit de sodiu. Reactivul determină, în caz pozitiv, apariția unei serii de inele colorate în verde, albastru, violet, galben. Inelul verde este datorit bilirubinei.

Determinarea acizilor biliari (Colaluria) Proba Hay

Acizii biliari au proprietatea de a reduce tensiunea superficială a lichidelor în care sînt dizolvați.

Tehnica: într-un pahar Berzelius se pun : 20 ml urină ținută la rece cîteva ore și deasupra ei se presară prin tifon floare de sulf fin pulverizată. Dacă floarea de sulf cade imediat la fund, urina conține puțin (0,01 g %) acizi biliari; dacă pentru aceasta este necesară o agitare ușoară, urina conține 0,005 g % acizi biliari. Acizii biliari lipsesc atunci cînd floarea de sulf, chiar după o agitare, continuă să plutească la suprafață. Reacția nu este specifică pentru că alcoolul, cloroformul, acidul salicilic, acidul acetic, timolul etc. scad de asemenea tensiunea superficială a urinei.

Examenul materiilor fecale

Determinarea pigmentilor biliari - Metoda Geiffen-

Principiu : Pigmenții biliari în prezența unei soluții apoase de sublimat dau, după un anumit interval de timp, o culoare roșie-cărămizie (stercobilină) sau verde (bilirubină netransformată).

Reactiv: soluție saturată de clorură mercurică în apă.

Tehnica. Se amestecă bine într-un mojar 3 g materii fecale cu 100 ml apă.

Se toarnă într-un cilindru gradat de 25 ml un volum de 15 ml emulsie de fecale și 2 ml soluție de sublimat (I).

Reacția se citește după 30 de minute și apoi după 24 ore. În prezența stercobilinei și stercobilinogenului, culoarea soluției și a depozitului este roșie-cărămizie, în timp ce, în prezența bilirubinei netransformate, apare o culoare verde. În lipsa pigmentilor biliari sau a derivaților nu se obține nici o culoare.

Variații fiziologice. În mod normal, materiile fecale conțin stercobilinogen-stercobilină.

Explorarea paraclinică a aparatului digestiv

I. Explorarea biochimică a salivei	a-determinarea pH	
	b-identificarea mucinei	
	c-identificarea fosforului, sodiului, potasiului, calciului.	
II. Explorarea stomacului	1. Expl. funcției secretorii (ex. sucului gastric)	a) dozarea acidității b) determinarea pepsinei c) ex. macroscopic d) ex. microscopic
	2. Expl. funcției evacuatorii	a) ex. radiologic b) ex. rezidul gastric
	3. Ex. endoscopic, biopsic, citologia dirijată	
	1. Ex. coprologic	a) ex. macroscopic b) ex. microscopic c) ex. chimic d) ex. bacteriologic e) ex. parazitologic f) ex. micologic
	2. Expl. sucului duodenal și intestinal	
	3. Expl. funcției de absorbție intestinală:	
III. Explorarea intestinului	- glucidelor	
	- lipidelor	
	- proteinelor	
	4. Ex. radiologic	-
	5. Rectosigmoidoscopia	-
	6. Ex. endoscopic, biopsic	-

IV. Explorarea
pancreasului

1. Expl. pancreasului exocrin
- a) dozarea enzimelor
 - b) ex. coprologic
 - c) expl. radio-izotopice
 - d) expl. radiologică

2. Expl. pancreasului endocrin

V. Explorarea ficatului
și căilor biliare

1. Testul de investigație a sindromului de hiperactivitate mezenchim.
- a) Teste de disproteinemie
 - b) Electroforeza
 - c) Imuno-electroforeza

2. Teste de investigație a sindromului de hepatocitoliză
- a) G.P.T.-G.O.T.
 - b) L.D.H.
 - c) Glutamat-oxido-reductaza
 - d) O.C.T-
 - e) sideremia

3. Teste de investigație a insuficienței hepatocelulare.
- a) determinarea fibrinogenului
 - b) determinarea complex protrombinic
 - c) expl. met. glucidic
 - d) expl. met. lipidic

4. Teste de investigație a funcției de epurare

5. Expl. morfologică a ficatului
- a) Laparascopia
 - b) Puncția biopsică hepatică
 - c) Expl. cu radio-izotopi
 - d) Expl. radiologică-spleno-portografic.

Teste de
6. investigație
sindromului
bilio-excretor

- a) ex. bilei -ex. macroscopic
-ex. chimic
-ex. citologic,
bacteriologic
parazitologic
- b) ex. radiologic
- c) ex. pigmenti biliari și ac. biliari în:
 - sânge
 - urină
 - materii fecale
- d) determina-Fosfataza
rea enzi- alcalină nu-
melor de clectidaza
excreție:-Leucin-amino-
peptidaza

Capitolul X

FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI PROTIDIC

Metabolismul protidic reprezintă un proces dinamic în care fenomenele de desintegrare și remaniere se succed în mod continuu, interesând toate protidele.

Între proteinele plasmatice, cele din organele proteino-formare și țesuturile economiei, există un echilibru, reglat prin sisteme de control complexe. Acest echilibru protidic este oglindit în diversele componente ale proteinelor plasmatice. Plasma sanguină conține un număr important de proteine cu proprietăți fizico-chimice și funcționale diferite. Ansamblul tuturor acestor proteine formează ceea ce numim proteinemia a cărei valoare este de 75 g % (16 mEq %). Proteinele plasmatice pot fi împărțite în 3 mari categorii: albumine (40-50 g %) globuline (25-30 g %) și fibrinogen (2,0-4,0 g %).

$$\left(\text{Raport } \frac{A}{G} = 1,2-1,6 \right)$$

Devierea cantitativă și calitativă a compoziției proteice a plasmei în raport cu euproteinemia constituie disproteinemia. Deci aceasta va apare în cursul unei hipo sau hiperproteinemii sau în cazul apariției unor proteine străine sîngelui normal (paraproteinemii).

Scopul lucrării este de a prezenta :

A/ Unele modele experimentale de producere a dezechilibrului protidic.

B/ O serie de teste de explorare a echilibrului proteic.

Lucrarea practică se va efectua pe animale normale și pe animalele la care s-au realizat diverse tulburări experimentale ale echilibrului proteic.

A. Modele experimentale de producere a unui dezechilibru proteic

1. Hepatita cronică cirogenă

Tehnica. La un cîine se efectuează ligaturarea canalului coledoc. Investigarea echilibrului protidic se va face după 50-60 zile.

Interpretare. Prin ligaturarea canalului coledoc, se va produce o stază biliară, ce va determina la nivelul ficatului le-

ziuni anatomo-patologice ce merg de la necroza în focar pînă la atrofia celulelor hepatice. Aceste leziuni vor determina atît afectarea sintezei de proteine cît și alte tulburări metabolice.

2. Hepatita toxică prin tetraclorură de carbon

Tehnica. Administrarea cronică a tetraclorurei de carbon, la animale, determină o ciroză de tip Laenneq. Substanța poate fi administrată pe cale orală, subcutanată, intramusculară sau prin inhalatii.

Introducerea tetraclorurei de carbon parenteral (subcutan sau intramuscular) se va face astfel. La iepure cîte 0,3 ml zilnic timp de 40-50 zile. La șoareci 7-12 injectări, cîte 0,04-0,05 ml de două ori pe săptămîină.

În cazul cînd substanța se va administra pe cale orală aceasta se va introduce prin sondă sau în alimentație. La iepure și cobai tetraclorura de carbon se introduce în doză de 0,25 ml de două ori pe săptămîină. La șobolan intoxicația se realizează administrînd cîte 0,5-1 ml tetraclorură de carbon timp de 3 zile. La cîini se obține o intoxicație prin administrarea de tetraclorură de carbon în lapte timp de 6 zile cîte 1 ml. Tulburările devin manifeste în perioade de timp variabile.

Interpretare. Prin administrarea tetraclorurei de carbon, s-a realizat o hepatită toxică, caracterizată din punct de vedere morfologic prin necroză centrolobulară și degenerescență grasă. Din punct de vedere funcțional se produce alterarea sintezei proteice, precum și a celorlalte funcții hepatice. Leziunile hepatice produse prin intoxicare cu tetraclorură de carbon au fost atribuite uneia din următoarele cauze:

- tulburarea circulației sanguine intralobulare, produsă de tumefierea celulelor parenchimale;
- tulburarea proceselor oxido-reducătoare datorită acțiunii directe a toxicului asupra hepatocitelor;
- iritarea primordială a centrilor vegetativi simpatici superiori, cu urmărire secundară asupra circulației hepatice (vasoconstricției) și o hipersecreție de catecolamine.

3. Nefroza experimentală.

Tehnica. Se injectează subcutanat la un cîine sublimat

(soluție 2 %) 20 mg/kg.greutate.

Interpretare. Leziunile anatomo-patologice renale produse prin sublimat, se vor traduce prin creșterea permeabilității membranei glomerulare și diminuarea reabsorbției tubulare. Aceste tulburări morfo-funcționale vor fi însoțite și de pierderea prin urină de proteine în cantitate mare,

Rezultate. Examenele de laborator, efectuate la aceste animale pentru investigarea echilibrului protidic vor evidenția: alterarea testelor de labilitate serică determinată de scăderea albuminei și alfa₁ globuline, și de creșterea alfa₂, beta și mai ales a gamaglobulinelor.

Tabloul electroforetic constă în scăderea fracțiunii albuminice și o creștere foarte accentuată a gamaglobulinelor.

B. Teste de explorare a echilibrului proteic

I. Teste de labilitate coloidală a serului (teste de disproteinemie).

Disproteinemia se însoțește de un dezechilibru coloidal al serului, ce poate fi pus în evidență prin reacții de floclare nespecifică.

Aceste reacții pot evidenția modificări cantitative ale diferitelor fracțiuni globulinice sau chiar alterări calitative ale proteinelor. În reacțiile de floclare sau de labilitate coloidală, substanța străină introdusă în ser (săruri ale metalelor grele, precipitanții organici, substanțe coloidale) joacă rolul de agent declanșator al labilității serice.

Reacțiile se fac cu ser proaspăt, singele recoltându-se dimineața pe nemâncate, cu seringă curată și uscată pentru a evita hemoliza.

1. Reacția cu clorură de mercur (Gross)

Serul este tratat cu soluție Hayem și se urmărește apariția unei prime floclări reversibile, care dispăre prin agitare.

Reactivi: soluție Hayem: 0,5 g sublimat + 5 g sulfat de sodiu cristalizat și 2 g clorură de sodiu se dizolvă în 200 ml apă distilată.

Tehnica. Într-o eprubetă de hemoliză se măsoară 1 ml ser nehemolizat și dintr-o microbiuretă se adaugă picătură cu picătură

soluție Hayem. După fiecare picătură se privește în zare, pentru a urmări apariția unei floculații. Se agită totdeauna eprubeta înaintea unui nou adaus. Se procedează în acest mod pînă se ajunge la apariția unei floculații mai pronunțate la suprafața serului, ca un inel îngust alburiu care cedează după o agitare mai energică. Din această cauză reacția se numește reversibilă. Se notează numărul de milimetrii de soluție Hayem întrebuintați. Se continuă apoi titrarea cu soluția Hayem, pînă se ajunge la o tulburare permanentă, ireversibilă, în formă de nor, care, prin lăsare în repaos, se sedimentează. Se notează din nou numărul de milimetrii de soluție Hayem stabilind astfel granița superioară sau floculare ireversibilă.

Valori normale: granița inferioară de floculare are loc în mod normal, în jurul a 1,5 ml soluție Hayem. Granița superioară în mod normal se produce în jurul a 2,5 ml soluție Hayem. Scăderea uneia din granițe se produce proporțional cu scăderea celeilalte. Limita inferioară de floculare este scăzută sub cifrele normale în alterările celulare hepatice, traducînd o insuficiență cantitativă sau calitativă a parenchimului. Reacția Gross este considerată ca un test de leziune parenchimatocasă. Indică o scădere a albuminelor și o creștere în special a gamaglobulinelor.

Reacția Gross modificată. Se pun într-o eprubetă 0,5 ml ser și 0,5 ml soluție Hayem, apoi se agită. Dacă imediat după agitare sau în primele două ore apare un precipitat, rezultatul se notează cu intens-pozitiv (+++), după 4 ore rezultatul se notează cu pozitiv (++) iar după 24 ore se notează cu slab pozitiv (+). Reacțiile în care se observă o opalescență fără precipitat sînt considerate negative.

2. Reacția Tymol (metoda M a c L a g a n)

Soluția-tampon pH 7,8 saturată cu timol produce precipitarea serurilor disproteinemice. Reacția se bazează pe formarea unui complex de globuline, fosfolipide, colesterol și timol.

Reactivi.

1. Tampon veronal la pH 7,8: 1,08 g veronal sodic (dietilbarbiturat de sodiu) + 1,38 g veronal (acid dietilbarbituric la 500 apă distilată).

2. Soluție timol: 10 g timol la 100 ml alcool 96°. Reactivul tampon veronal-timol se prepară adăugînd 1 ml soluție timol la 100 ml tampon veronal pH 7,8.

Tehnica. La un ml ser proaspăt se adaugă 6 ml reactiv tampon veronal-timol, se agită și după 30 de minute se evaluează turbiditatea, prin comparare cu o gamă de etalonare. Rezultatul se exprimă în unități Mac Lagan.

Valori normale : 0-4 u Mac Lagan

3. Reacția cu sulfat de zinc (testul Kunkel). Este o reacție de precipitare a serului cu sulfat de zinc. Indică o creștere a gamaglobulinelor.

Reactivi. Sulfat de zinc tamponat, cu pH = 7,5.

(Sulfat de zinc 0,024 g, veronal sodic 0,21 g, veronal 0,28 g, apă distilată ad. 1000 ml).

Tehnica. La un ml ser proaspăt se adaugă 6 ml reactiv sulfat de zinc tamponat.

Reacția este pozitivă, dacă după 30 de minute se produce o turbiditate mai mult sau mai puțin intensă care se poate aprecia fie la scara de timol, fie la fotocolorimetru

Valori normale 2-8 U.M.L.

4. Reacția cu sulfat de cadmiu (Testul W u h r m a n n). Cadmiul produce precipitarea serurilor care conțin o cantitate crescută de alfa și gamaglobuline, și o cantitate scăzută de albmine.

Reactivi: sulfat de cadmiu 40 ‰

Tehnica. La 0,4 ml ser se adaugă 4 picături de reactiv. Reacția este pozitivă dacă în 5 minute apare o turbiditate. Rezultatul se notează cu +++ dacă precipitatul apare masiv și imediat, cu ++ dacă apare pînă la 5 minute. Reacția este negativă dacă amestecul rămîne clar.

5. Reacția T a k a t a - A r a - B a u m a n n

Reactivi : 1. Soluție de HgCl_2 5 ‰

2. Soluție de NaCl 2,5 ‰

Din aceste două soluții se formează le diluții după tabelul de de pagina următoare, diluții care pot fi păstrate timp îndelungat la +4° în sticle bine închise și vor fi utilizate la efectuarea probei:

Nr.eprubetei	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HgCl ₂ 5 %	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
ClNa 2,5 %	94	92	90	88	86	84	82	80	78	76
Concentrația Cl ₂ Hg (g %)	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2

Tehnica. Se iau 10 eprubete de hemoliză, în care se introduc câte 0,2 ml ser nemolizat, se adaugă câte 0,2 ml reactiv din tuburile corespunzătoare numerotate de la 1 la 10. Se lasă 15" în repaus apoi se agită eprubetele, iar după 1' se examinează.

Dacă apare o precipitare în eprubetele nr.1, 2, 3, proba este intens pozitivă.

Dacă precipitarea apare abia în eprubetele nr.4,5 proba este pozitivă.

În eprubetele nr.6,7, proba este slab pozitivă.

În eprubetele 8, 9, 10, proba este negativă.

Proba indică o scădere în concentrația albuminelor și o creștere a fracțiunilor beta și gama-globulinice.

6. Viteza de sedimentare a eritrocitelor (metoda Westergreen).

Prin proprietățile fizico-chimice diferite legate de constituția lor moleculară, albuminele tind să protejeze stabilitatea suspensiei eritrocitelor în timp ce globulinele (mai ales haptoglobulina) și fibrinogenul au efect contrar. Orice perturbare în raportul acestora provoacă perturbări în stabilitatea în plasmă a eritrocitelor cu tendința la agregare fapt ce se traduce printr-o viteză de sedimentare crescută.

Tehnica. Cu o pipetă gradată de 1 ml se pune într-o eprubetă de hemoliză 0,4 ml citrat trisodic 3,8 %. Se scoate prin puncție vechească, o cantitate de 2-3 ml sînge, care se pune într-o eprubetă uscată. Se aspiră imediat 1,6 ml sînge cu ajutorul unei pipete gradate de 2 ml și se adaugă în eprubeta care conține 0,4 ml citrat 3,8 %. Se amestecă. Se aspiră sîngele în pipeta Westergreen pînă la diviziunea 0, apoi se astupă cu arătorul partea de sus, pentru a se opri pe loc coloana de sînge. Vîrfurile pipetei se aplică pe dopul de cauciuc de la partea inferioară a stativului iar capătul superior al

pipetei se fixează în partea de sus a stativului. Pipeta trebuie să fie în poziție perfect verticală. Se netează ora. Citirea se face după 1 și 2 ore. Rezultatul se dă în milimetri.

Cifre normale la adulți:

	1 oră	2 ore
Bărbat	3 - 7 mm	6 - 12 mm
Femeie	4 - 12 mm	8 - 18 mm

Au fost propuse și alte teste de disproteinemie: banda de coagulare Weltman, testul Hanger (cefalin colesterol) testul Gray (cu aur coloidal), testul Ducci (cu roșu coloidal) reacția Jirgl etc..

La unele din aceste teste s-a renunțat complet, altele se execută preferențial în unele servicii.

Testele de disproteinemie, au avantajul că se efectuează ușor, nu necesită reactivi sau o aparatură deosebită; au însă numai o valoare orientativă, și datele obținute trebuie interpretate numai în context cu alte explorări paraclinice precum și cu datele clinice.

II. Proteinograma permite determinarea serumalbuminelor și a fracțiunilor globulinice. Proteinele totale se determină prin metoda refractometrică.

Fracțiunile proteice serumalbuminele și globulinele se determină prin electroforeză.

Electroforeza

Material necesar: aparat de electroforeză, hîrtie Whatmann, soluție tampon pH 8,6, albastru de bromfenol, soluție acid acetic 3%.

Se numește în general electroforeză migrarea particulelor încărcate electric, dintr-o soluție coloidală spre polul (+) sau (-) la trecerea unui curent electric.

În practica de laborator clinic se folosesc mai multe variante ale acestei metode: electroforeza în coloana de lichid (liberă) electroforeza pe hîrtie și medii speciale, precum și imunoelectroforeza.

Aplicarea metodei electroforezei la studiul componentei proteice a serului sau plasmă sanguine a permis izolarea unor fracțiuni proteice a serului sau plasmă sanguine, prin viteza lor de migrare în câmpul electric. Cel mai rapid migrează albuminele, cu viteza cea mai mică se deplasează globulinele. În raport cu viteza de deplasare a diferitelor fracții globulinice acestea au fost denumite: α_1 , α_2 , beta și gama.

=====

Fracțiunea	Valori relative %	Valori absolute g %
------------	-------------------	---------------------

=====

X albumine	58,6 ± 3	4,0 - 5,0
X { α_1 glob.	5,4 ± 0,9	0,3
α_2 glob.	7,5 ± 1,5	0,5
X { beta glob.	12,5 ± 1,6	1,0
gama glob.	16 ± 2,8	1,2

=====

Cercetarea modificărilor acestor fracțiuni proteice este deosebit de valoroasă în diagnosticul disproteinemiilor care însoțesc diferitele afecțiuni.

În infecțiile acute, modificările tabloului electroforetic constau dintr-o scădere moderată a fracțiunii albuminice cu creșterea marcată a fracțiunilor α_1 și α_2 globulinice.

În infecțiile cronice modificările electroforetice ale proteinelor serice se caracterizează printr-o scădere moderată a albuminelor, însoțită de ușoară creștere a fracțiunilor alfa și gama globulinelor.

În infecțiile virotice, în general modificările sînt nespecifice. Există o tendință de creștere a fracțiunilor gama-globulinice.

În afecțiunile hepatice ce interesează parenchimul hepatic, ca ciroza hepatică, tabloul electroforetic constă dintr-o scădere marcată a fracțiunii albuminice și o creștere foarte accentuată a gamaglobulinelor. În hepatitele acute se constată o creștere ușoară a fracțiunilor α_1 și beta-globulinice, gamaglobulinele rămînînd la limita superioară a normalului. În cazurile cu evoluție severă fracțiunea gamaglobulinică crește mult, fapt care a determinat pe

unii autori să considere creșterea fracțiunii gamaglobulinice ca un indice de prognostic sever (tabel XV).

TABEL XV

Semnificația diagnostică a fracțiunilor proteice izolate electroforetic după A r d r y

I. Mărirea unei singure componente :

- 1- alfa globulina nu are semnificație hepatică
- 2- beta-globulina indică probabilitatea unui icter hemolitic;
- 3-gama-globulina indică probabilitatea unei hepatite sau ciroze.

II. Mărirea a 2 constituenți:

- 1- alfa + beta nu au o semnificație hepatică
- 2- alfa + gama indică probabilitatea unui carcinom hepatic
- 3- beta + gama indică probabilitatea unui icter hemolitic sau hepatită.

III. Mărirea tuturor constituenților:

Indică probabilitatea unei ciroze ascitogene sau a unui icter prin obstrucție.

TABEL XVI

Indicații ale variațiilor mai semnificative ale fracțiunilor proteice în principalele afecțiuni hepatice :

Afecțiunea	Albumi- nele	Globulinele			Lipide- le
		alfa	beta	gama	
Hepatită infecțioasă	Scăzute	Crescute inițial. Dispariție la 3-4 săpt.	Crescute persistent	Crescute	-
Ciroză pa- renchimală	Scăzute	-	-	-	-
		-	Ușor cres- cută	Crescute	Crescute
Icter prin obstrucție	-	Creștere de alfa ₂ în timp.	Creștere în timp.	-	-

Dintre metodele de investigare a echilibrului proteic elec-
troforeza rămâne metoda de bază în cercetarea acestuia. La precizarea

unui diagnostic clinic de disproteinemie se mai pot stabili, anumite relații între electroforeză și testele de labilitate serică care sînt schematizate în fig. 83

Imunoelectroforeza. Principiul și tehnica electroforezei a stat la baza imunoelectroforezei, metodă în care fracțiunea electroforetică a proteinelor plasmatică este cuplată cu difuziunea acestora, perpendicular pe direcția de migrare a serului antiproteinei respectivă. (vezi pag. 57)

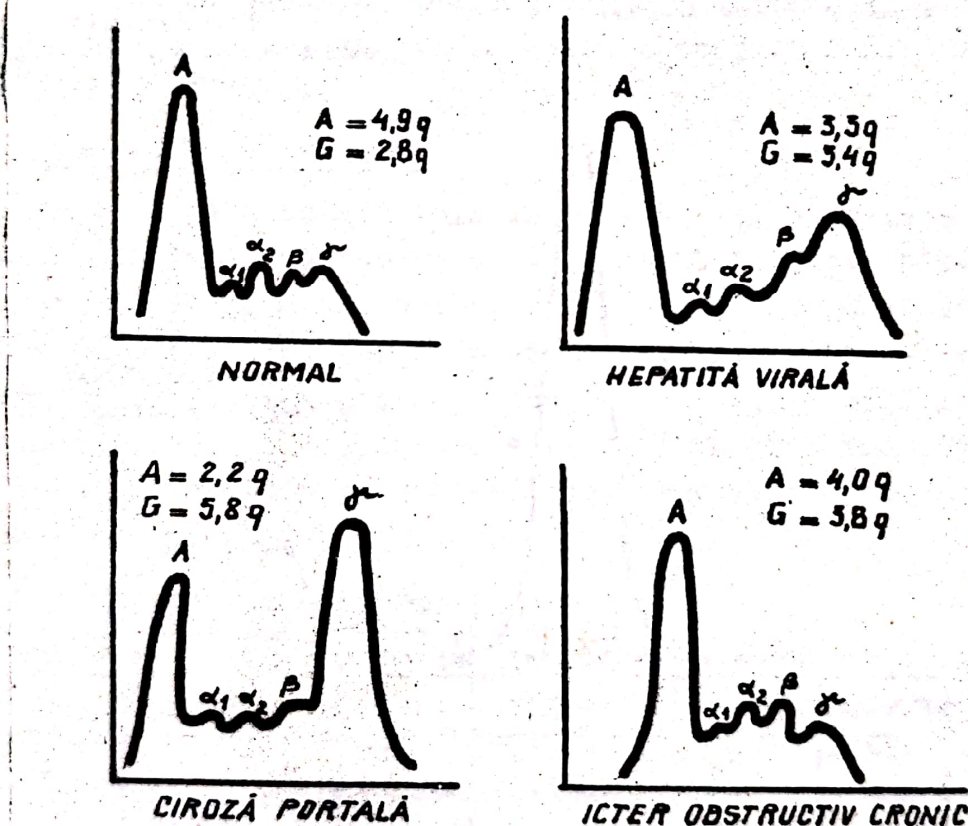
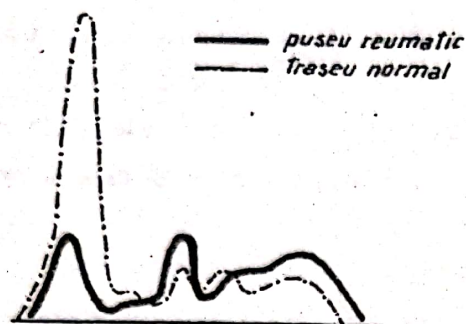
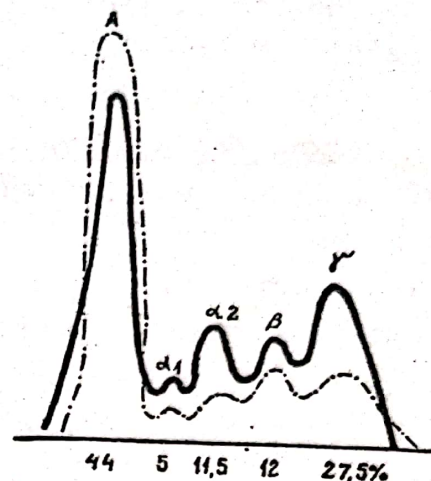


Fig. 82

Aspectul curbei electroforetice în principalele leziuni ale ficatului.



Electroforeza în stadiul precoce al bolii Bonillaud-Sokoliski.



Valori relative
Diagrama electroforetică a serului
în glomerulonefritele acute

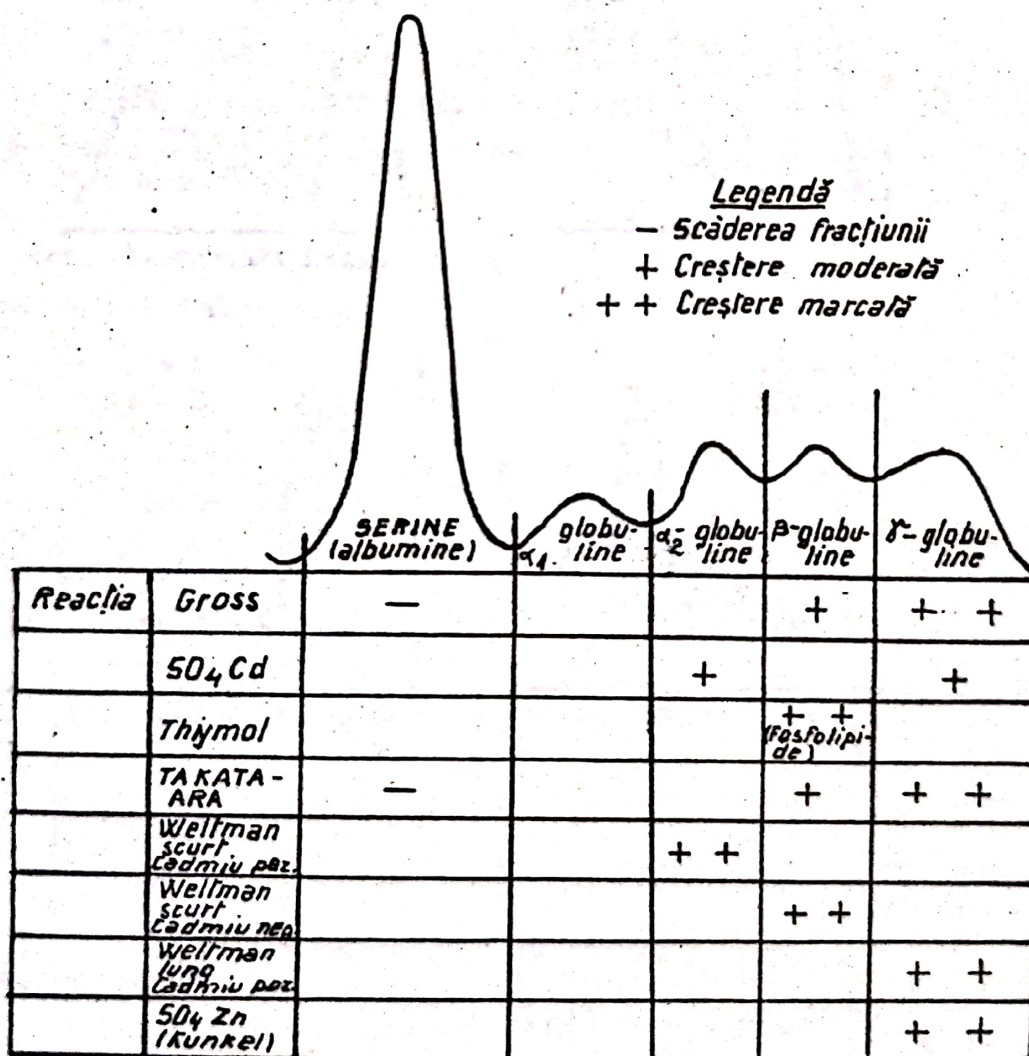


Fig.83 - Relații între curba electroforetică și unele teste de dispreteinemie.

Capitolul XI

FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI GLUCIDIC

Scopul lucrării este de a prezenta unele modele experimentale precum și câteva din metodele de investigare a tulburărilor metabolismului glucidic.

Unele metode urmăresc să evidențieze tulburări latente, așa numitele stări prediabetice - altele stabilesc gradul tulburării sau rezervelor funcționale ale organismului bolnav.

În lucrarea practică se va urmări atât deficiența factorilor hiperglicemianți sau intensificarea acțiunii celor hipoglicemianți, deci starea de hipoglicemie, cât și deficiența factorilor hipoglicemianți sau intensificarea celor hiperglicemianți deci a stărilor de diabet latent sau manifest.

Stările hipoglicemice

În timp ce hiperglicemia este de obicei o stare permanentă, ale cărei consecințe, de temut, nu apar decât în timp, hipoglicemia este cel mai adesea o stare paroxistică, ale cărei manifestări clinice pot ajunge până la starea de șoc. Etiologia este variată putând fi afectat oricare din numeroasele organe care participă la reglarea glicemică, dar cel mai adesea e consecința unei cantități mai mari de insulină sau a unei sensibilități crescute a organismului la acțiunea hormonului.

Sindroame hipoglicemizante

S-au constatat crize de hipoglicemie acută în cursul unui adenom langerhansian benign sau malign, în hiperfuncția pancreatică (fără adenom); dezechilibrul neurovegetativ, labilitatea crescută a echilibrului glicemic pot favoriza sau chiar determina apariția crizelor de hipoglicemie. Uneori hiperglicemia alimentară provoacă o secreție exagerată a insulinei ce determină hipoglicemia. Așa apar hipoglicemiile postprandiale (unele stări de somnolență postprandială).

Crizele hipoglicemice se manifestă prin transpirații abundente, senzații de foame, neliniște, midriază, tahicardie, simptome de excitație simpatică (reprezintă riposta hiperglicemiantă care prin adrenalina tinde să restabilească echilibrul glicemic).

Hipoglicemia poate fi datorită insuficienței suprarenalei (o sensibilitate crescută la insulină se constată în maladia lui Addison) sau insuficienței hipofizei anterioare.

De asemenea hipoglicemia apare în insuficiența hepatică gravă. Mai pot fi hipoglicemii de origină renală, când există o scădere a pragului de eliminare a glucozei.

Coma insulinică - hipoglicemică. Se caracterizează prin glicemie scăzută, sub $0,40 \text{ g \%}$. Apare după 30 minute de la administrarea insulinei. Fenomenele se produc mai precoce și într-o formă mai gravă în cazul administrării dozelor mari sau a injecțiilor intravenoase. Nu apare mai târziu de 5 ore. Simptomele evoluează în 3 stadii :

- în primul stadiu predomină simptomele neurovegetative - senzație de foame, astenie, paloare, palpitații, sudori profuze, tremurături, hipersalivație, greață, senzații de frig, bradicardie sau tahicardie, hipertonia globilor oculari. În acest stadiu glicemia este scăzută și apare leucocitoză;

- în stadiul doi, bolnavul devine agitat, loaferic, privirea este fixă, prezintă tulburări de vedere (ambliopie, diplopie), mersul este ebrios, deseori prezintă grimase. Alteori prezintă contracturi, convulsii sau rigiditate catatonică, stupoare, obnubilare, trismus;

- în stadiul trei, bolnavul pierde cunoștința, are midriază, hipotermie, prezintă hiperreflectivitate tendincoasă și semnul lui Babinski bilateral, incontință sfincteriană; prezența semnului lui Babinski într-o comă diabetică tratată cu insulină arată că subiectul a intrat în comă hipoglicemică.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe : antecedente, tabloul clinic, hipoglicemie, absența glucozei și acetonei din urină, cedarea rapidă a fenomenelor după administrarea de glucoză sau adrenalină.

Diagnosticul diferențial se face mai frecvent cu :

Coma hiperglicemică : în acest caz însă bolnavul prezintă fenomene prodromale caracterizate prin inapetență, pielea uscată, palidă, miros de acetonă, respirație Kussmaul, hipotonia globilor oculari, relaxarea musculară, lipsa convulsiilor. Examele biochimice evidențiază în sânge hiperglicemie și rezerva alcalină scăzută iar în urină prezența glucozei și a acetonei.

1. Stările hipoglicemice

A. Modele experimentale: șocul hipoglicemic

Tehnica de lucru. Se injectează intravenos insulină în doză de 10-20 U la câine sau 5-10 U la iepure (1 U insulină = 1/3 din cantitatea de insulină care injectată unui iepure de 2 kg provoacă în decurs de 2 ore o scădere a glicemiei până la 0,45 g %).

Pentru control se injectează intravenos la alte animale (iepure sau câine) soluție cloruro-sodică izotonică într-un volum de lichid egal cu cantitatea de insulină administrată. În ambele cazuri se recoltează sânge pe un anticoagulant, (fluorură de Na) înainte și după injectare, la 30, 60 și 120 minute. Din sângele recoltat se determină glicemia prin metoda Crecelius care deși nu dă rezultate precise, este suficient de bună pentru a urmări aspectul surbei glicemice.

Rezultate. În cazul injectării insulinei se constată scăderea progresivă a glicemiei, pe când la animalele de control modificările glicemiei sînt neînsemnate.

În primul caz manifestările clinice apar relativ rapid și se caracterizează prin tremurături, adinamie, convulsii. Pot apărea stări de inhibiție și somn. În general cînd glicemia scade sub 0,57 % g, animalele fac șoc.

Interpretare. Insulina exercită efectele sale hipoglicemiante prin mai multe mecanisme și anume :

- a) favorizează trecerea glucozei din sânge în țesuturi (muscular, hepatic, gras) ;
- b) intensifică consumul de glucoză al țesutului adipos (acțiune lipogenetică);
- c) diminuează eliberarea și favorizează transformarea glucozei la nivelul ficatului (acțiune glicogenogenetică) în glicogen;
- d) scade pragul renal pentru glucoză.

B. Probe funcționale

Stările hipoglicemice pot fi evidențiate prin probe statice:
determinarea glicemiei pe nemîncate sau în condiții de post alimentar.

X - probe dinamice : TTGO, evidențiază descărcări rapide de insulină; - TTGi.v., evidențiază o toleranță crescută; uneori e periculoasă prin hiperinsulinismul reacțional; - testul la tolbutamidă, - testul la leucină; - testul la glucagon.

2. Stările hiperglicemice

Rolul nociv al hiperglicemiei este sugerat de o serie de cercetări experimentale.

Perturbările metabolice ale diabetelor experimentale sînt foarte asemănătoare cu acelea observate în cursul diabetului uman.

A. Modele experimentale

a. Diabete pancreatice experimentale

Diabet aloxanic. Aloxanul se injectează i.v. la oîini în doză de 50-100 mg/kg.corp, la iepure în doză de 100-200 mg/kg.corp, sau la șobolan în doză de 40-45 mg/kg.corp.

Aloxanul lezează în mod selectiv celulele beta din insulele lui Langerhans. Se va injecta cît mai repede posibil din soluția pregătită extemporaneu întrucît aloxanul în mediu apos și în contact cu aerul se oxidează foarte rapid. După 2-3 zile se instalează un diabet veritabil în 50-60 % din cazuri. Cauzele ce pot face să eșueze provocarea diabetului țin de particularitățile animalului și de regim. Cu cît animalele sînt mai tinere cu atît fac mai greu diabet. Rezistența e datorită intervenției grupării tiolice de la nivelul insulelor L a n g e r h a n s care oxidează toxicul. Celulele tinere sînt foarte bogate în grupările tiolice. De asemenea glutationalul, cistina, cisteina ca și metionina, regimul bogat în sulf, reduc șansele de reușită. După injecția aloxanului se observă apariția succesivă a mai multor faze (fig. 84).

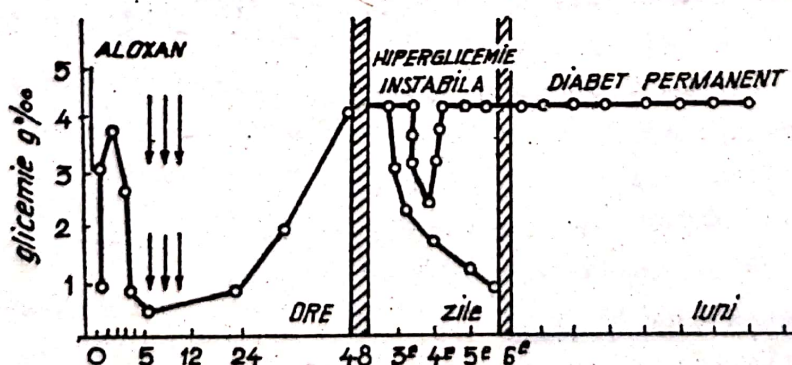


Fig. 84 - Modificările fazice ale glicemiei după administrarea aloxanului.

- a) o fază de hiperglicemie pasageră nedepășind 2 g %o cu un maxim în ora doua și care dispare în câteva ore ;
- b) o fază de hipoglicemie marcată care survine de obicei după ora 5-a și poate duce la moartea animalului ;
- c) o fază de hiperglicemie instabilă care poate fi urmată de revenirea glicemiei la normal sau de instalarea unui diabet permanent.

Diabet prin depancreatizare. Extirparea totală sau parțială a pancreasului (7/8 din glanda totală) produce un diabet sau o labilizare hiperglicemiantă accentuată provocată atât prin lipsa insulinei cât și prin predominanța factorilor hiperglicemianți. E suficient să rămână 1/5 din glandă pentru ca simptomele de diabet să nu apară. Dacă însă animalul primește glucide în exces, factorii hipoglicemianți sînt epuizați și diabetul continuă să evolueze. Depancretizarea aduce o scădere a glicogenului hepatic și o supraîncărcare grasă hepatică. De asemenea se constată o proastă digestie a proteinelor datorită lipsei tripsinei și astfel ficatul este lipsit de factorul lipotrop alimentar - colină, metionină.

b. Diabete hipofizare experimentale

Diabetul lui H o u s s a y. În 1932, și aproape simultan, H o u s s a y ca și E v a n s și B a u m a n n au arătat că injectarea de extracte antehipofizare brute, obținute prin simpla macerare a hipofizei în ser fiziologic provoacă după o perioadă de latență de 1-3 zile, hiperglicemie care poate atinge 3 g %o, glicozurie, și cetonurie. Această hiperglicemie rezistentă la insulină este tranzitorie și diminuează pînă la dispariție chiar dacă se fac noi administrări de extracte antehipofizare în doze identice.

Diabetul metahipofizar a lui Y o u n g. S-a produs la cîine și la pisici prin injectarea de extracte de hipofiză anterioară. Pentru a obține o hiperglicemie persistentă extractul hipofizar se injectează zilnic și se mărește doza cînd glicemia are tendința să revină la normal.

c. Diabet prin administrarea de glicocorticoizi. Se produce prin injectarea de cortizon sau alte preparate. - Prin procese de catabolism proteic se pun în libertate aminoacizi glicoformatori.

Animalele prezintă hiperglicemie în general fără cetoză și încărcare hepatică cu glicogen.

d. Diabet prin administrare de tiroxină. Se realizează prin administrare de tiroxină la iepuri, zilnic, timp de mai multe săptămâni. Inițial se constată o scădere a glicogenului hepatic și hiperglicemie, îi urmează o perioadă de hipoglicemie ducând până la coma hipoglicemică, deoarece organismul nu o poate corecta, gluconeogeneza hepatică fiind deficitară.

B. Teste de explorare

Având în vedere că reglarea metabolismului glucidic este supusă unui sistem funcțional complicat din care fac parte pancreasul cu sistemul său insular, suprarenalele, hipofiza, tiroida, centri vegetativi și formațiile nervoase encefalice, probele de investigație a acestui metabolism se vor adresa de fapt capacității funcționale a întregului sistem. Un rol important revine de asemenea ficatului.

Există numeroase probe de explorare a tulburărilor metabolismului glucidic care se utilizează atât în studiul diabetelor experimentale cât și în clinica umană.

1. Testul de toleranță la glucoza administrată per os (TTGO)

a. Principiu : Administrarea per os a glucozei (100 g sau 1,75 g/kg greutate corporală) la un individ normal determină o creștere a glicemiei a cărei valoare maximă este atinsă la 45-60 minute, fără însă să depășească 1,6 g %. După 45 minute, la individul normal glicemia scade, astfel încât după 2 ore ajunge la valorile inițiale. Uneori glicemia scade sub nivelul inițial, apoi revine și poate depăși chiar acest nivel. Aceste oscilații se explică astfel: o parte din zahăr trece pe cale portală în ficat, unde este reținut, o parte pătrunde în circulația generală și crește glicemia. De asemenea crește și glicogenoliza hepatică ce se dezlănțuie în mod reflex în momentul ingestiei de zahăr. Hiperglicemia reprezintă totodată stimulul pentru creșterea secreției endogene de insulină. Excesul de zahăr sanguin trece însă repede din sânge în spațiile interstițiale unde este reținut provizoriu; (înmagazinare prin inundație). Apoi zahărul interstițial printr-un

mecanism complex, în special sub influența insulinei, este reluat și transformat în glicogen sau grăsimi (înmagazinare prin segregare). Acum intră în acțiune glicogenoliza suplimentară care tinde să anuleze excesul hipoglicemic și să aducă la normal nivelul glucozei sanguine. Toate acestea se datoresc punerii în joc a factorilor hiper și hipoglicemianți.

Se admite existența unui hiperinsulinism reacțional atunci când una din valorile glicemice ale probei prezintă o scădere a glicemiei mai mare de 0,30 g, în comparație cu timpul zero (T_0). Mult mai utilă apare determinarea concomitentă a insulinemiei prin metoda radioimunologică.

b. Prepararea subiectului. În cele trei zile care preced efectuarea probei, pacientul trebuie să aibă o activitate fizică și un aport alimentar normal, care să conțină cel puțin 250-300 g hidrați de carbon. Subiectul aflat la post din seara precedentă, nu ingeră nimic și nu fumează în toată perioada cât durează proba. De asemenea se interzice luarea de medicamente. Înainte și în timpul probei pacientul se află în condiții de confort psihic și fizic maxime.

c. Tehnica. După recoltarea unei prize de sânge pentru determinarea glicemiei inițiale se dă pacientului să bea în decurs de 5 minute 250 ml ceai slab răcit în care s-au dizolvat 100 g glucoză. Glicemia se determină apoi în sângele recoltat după 30, 60, 90, 120 minute, 1/2 și eventual 3, 4 și 5 ore de la administrarea glucozei. Este bine ca din oră în oră, bolnavul să urineze pentru evidențierea și eventual determinarea cantitativă a glicozuriei.

Interpretare. Rezultatele obținute sînt interpretate direrit după autor și tehnicile de determinare a glicemiei (tabel XVII).

În cazul determinării glicemiei în sângele venos prin metoda Somogyi - Nelson și după o încărcare cu glucoză de 100 g, se poate afirma după Rajans și Conn, că un subiect sub 40 de ani este diabetic, când prezintă următoarele valori :

- la 60'	: glicemia	\geq	<u>1,60 g/l</u>
- " 90'	: glicemia	\geq	<u>1,40 g/l</u>
- " 120'	: glicemia	\geq	<u>1,20 g/l</u>

După OMS și BDA criteriile de diagnostic sînt puțin diferite.
(tabel XVIII)

TABEL XVII

Valorile normale ale glicemiei în funcție de metoda utilizată

Metoda	Valori - medii g/o
Folin	1,0
Nelson și Somogyi	0,8 - 1,0
Baudouin și Lewin	0,8 - 0,9
Hagedorn și Jensen (după defecare cadmică)	0,8 - 0,9
Autoanalizor Technicon	0,7 - 0,8
Metode enzimatică cu glucoz-oxidaza	0,6 - 0,7

TABEL XVIII

Criterii de interpretare a rezultatelor HPO recomandate de OMS și BDA

Sursa	Sînge capilar	Sînge venos	Observații
Normal	$< 1,20$	$< 1,10$	Valorile glicemiei în g/l, după 2 ore, valabile numai pentru subiecții sub 45 ani
OMS Diabet	$\geq 1,40$	$\geq 1,30$	
	$\geq 1,80$	$\geq 1,60$	Glicemia maximală în g/l
BDA Anomalii	$\geq 1,20$	$\geq 1,10$	Glicemia la ora a doua în g/l

Numeroși factori pot influența alura generală a curbei, ceea ce determină dificultăți de interpretare. Dintre aceștia amintim :

- metoda utilizată pentru determinarea glicemiei (vezi tabelul XVII)

- locul de prelevare a sîngelui; între sîngele arteriole-capilar şi cel venos se pot înregistra diferenţe ce ating 0,35 g/l, după o oră de la începutul testului;
- vîrsta subiectului ; toleranţa la glucoză diminuează progresiv prin înaintarea în vîrstă;
- sarcina ; valorile glicemiei sînt mai mici pe nemîncate dar, au tendinţa de a fi mai crescute la ora II-a şi a III-a ;
- activitatea fizică a subiectului, modifică toleranţa.

2. Proba de toleranţă la administrarea intravenoasă a glucozei (TTGiv)

a. Principiu. Proba se execută prin injectarea glucozei intravenos, ceea ce oferă avantajul eliminării factorilor digestivi care intervin în procesul de absorbţie. Subiectul se află în aceleaşi condiţii în care se efectuează TTGO.

b. Tehnică. Se injectează intravenos în trei minute, glucoză 0,33 g/kg.corp, din soluţia 50 %, sau dacă pacientul prezintă o greutate sau o talie mult deosebită de a indivizilor normali se dau 15 g/mp de suprafaţă corporală. Glicemia se recoltează înainte şi după administrarea glucozei, din 10 în 10 minute timp de o oră.

c. Interpretare. Valorile glicemiei înscrise pe un grafic (fig.85) realizează o curbă care prezintă întâi o creştere importantă (la 10 minute) după care se înregistrează o revenire mai mult sau mai puţin rapidă spre valoarea iniţială.

Interpretarea probei se face pe porţiunea descendentă a curbei care îmbracă normal o formă exponenţială.

Conard a propus ca porţiunea descendentă a curbei să fie înscrisă pe o hîrtie semilogaritmică ceea ce permite să fie reprezentată printr-o dreaptă (fig. 85_a).

Plecînd de la această dreaptă se poate determina, după Conard, coeficientul de asimilare glucidică reprezentat prin panta dreptei. În condiţii normale coeficientul este egal cu $1,67 \pm 0,57 \cdot 10^{-2}$.

La diabetici glicemia necesită o perioadă mai mare de timp pentru a reveni la valoarea de bază şi din această cauză panta este mult mai redusă. Coeficientul de asimilaţie glucidică scade

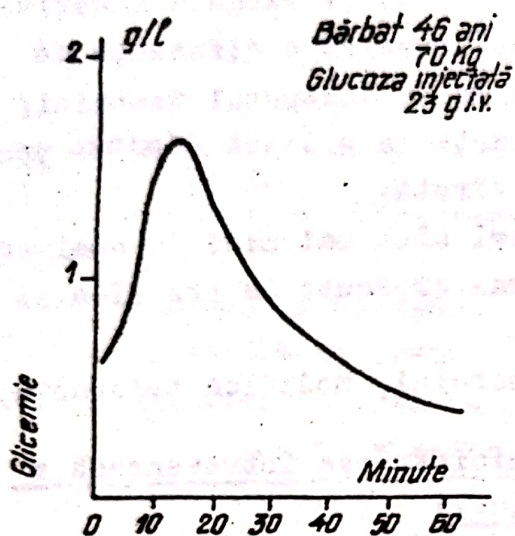


Fig. 85

Curba hiperglicemiei
provocate, prin injectarea
intravenoasă a glucozei
(aspect normal).

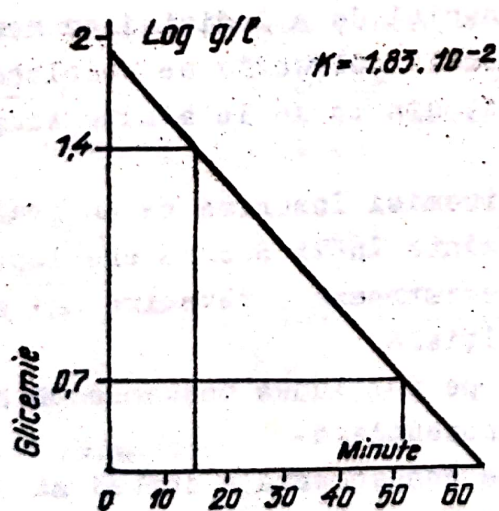


Fig. 85a

Reprezentarea semilegarit-
mică a curbei de hipergli-
cemie provocată pe cale
intravenoasă din fig.85

atunci la valoarea de 1.10^{-2} .

Calculul coeficientului de asimilare glucidică se face prin utilizarea unei metode grafice simple, așa cum este ilustrat în fig. 85a Exemplu :

1. Se alege o valoare arbitrară a glicemiei G_1 și se notează timpul corespunzător - t_1 (ex. : $G_1 = 1,4$ g/l ; $t_1 = 14$ min.).

2. Se caută apoi a doua valoare a glicemiei G_2 egal cu jumătate din valoarea lui G_1 , și se notează cu ajutorul curbei timpul corespunzător - t_2 - (ex. : $1/2 G_1 = 0,7$ g/l, $t_2 = 52$ min.).

3. Coeficientul de asimilare glucidică (K) rezultă din :

$$K = \frac{0,693}{52-14} \approx 1,83.10^{-2} \quad \text{după formula } K = \frac{\text{Log } 2}{t_2 - t_1}$$

TTG i.v. prezintă o serie de avantaje asupra celei provocate per os. Astfel glucoza injectată se repartizează rapid în lichidul extracelular, în timp ce pe cale orală, ea trebuie întâi absorbită la nivel intestinal, o parte se reține la nivel hepatic și ulterior se va produce diluția.

Totuși valoarea TTG i.v. în diagnosticul diabetului este discutată. Mulți autori consideră că HPO este mai sensibilă. TTG i.v. reprezintă însă o probă interesantă pentru studiul fiziologiei asimilării glucozei în condiții normale și patologice.

TTG i.v. este de asemeni indicată la pacienții cu tulburări digestive ca și la acei cu disfuncții hepatice.

3. Testul Cortizon-Glucoză (Fajans-Conn), se efectuează la o persoană cu potențial diabetogen marcat și la care testele clasice au fost negative.

Proba se bazează pe efectuarea unei TTGO în condițiile unei sensibilizări prealabile prin administrarea cortizonului.

Cortizonul se administrează în 2 prize egale, de 50 mg fiecare, astfel :

a- cu 8/2 ore înainte de efectuarea TTGO;

b- cu 2 ore înainte de începerea probei.

Dacă subiectul depășește 70 kg, cortizonul se administrează în doză totală de 125 mg, fiecare priză de 62,5 mg. Glucoza se ad-

administrează per os în doză de 1,75 g pe corp, dizolvată în 250-300 ml ceai slab rece eventual ușor aromatizat.

Interpretarea se face după criteriile lui Fajans-Conn (pag.276). Toleranța la glucoză se consideră diminuată cînd după 2 ore de la începutul probei glicemia este egală sau mai mare de 1,40 g%, la un pacient sub 40 ani.

Proba permite depistarea stărilor prediabetice. Se estimează că cel puțin 25 % din acestea vor fi anormale la subiecții cu potențial diabetogen și la care o HPO standard este normală.

4. Proba dublei încercări cu glucoză (S t a u b - T r a u g o t t).

Principiu. Dacă se dă unui subiect sănătos să ingere o a doua cantitate de glucoză în momentul în care glicemia începe să scadă, se constată că glicemia crește mai puțin decît prima oară sau chiar deloc. (Efectul S t a u b - T r a u g o t t pozitiv). Fenomenul se explică prin faptul că în momentul scăderii glicemiei producția proprie de insulină este deosebit de crescută, ceea ce va favoriza o metabolizare mai rapidă a glucozei ingerate.

La diabetici croșetul hiperglicemic provocat de o a doua doză de glucoză poate fi la fel sau chiar mai important decît după prima ingerare (efect Staub-Traugott negativ). Această metodă permite o apreciere indirectă a producției proprii de insulină.

Tehnica. Testul se efectuează dimineața, pacientul riind pe nemincate. După recoltarea primei probe de sînge se dă imediat subiectului să ingere 50 g glucoză dizolvată în 150 ml ceai slab. După 30 minute se recoltează o nouă probă de sînge și imediat se mai dau 50 g glucoză tot în ceai slab. Glicemia se recoltează în continuare din 30 în 30 minute timp de 2 ore, apoi din oră în oră pînă la 4 ore.

Interpretare. La indivizii normali glicemia după 30 min. crește cu cel mult 75 mg %, rată de valoarea inițială.

A doua doză de glucoză administrată nu este urmată decît de o creștere minimă sau nulă a glicemiei. Astfel la 60 minute (decî la 30 minute de la a doua doză) glicemia trebuie să fie mai mică, identică sau cu cel mult 5 mg mai mare decît cea de la 30 minute.

La diabetici glicemia după 60 minute este cel puțin cu

10 mg mai mare decât cea de la 30 minute, depășind de regulă 1,80 g/l. Se consideră că în condiții normale glicemia de la 60 minute nu trebuie să depășească 1,60 g/l. Valori între 1,60-1,80 g/l presupun diabetul, iar valori mai mari de 1,80 g/l, pun cu siguranță diagnosticul de diabet.

5. Proba la adrenalina sau la glucagon

Principiu. Se bazează pe acțiunea glicogenolitică a substanțelor. Proba furnizează date asupra cantității și valorii funcționale a glicogenului hepatic ca și asupra mecanismelor enzimaticice glicogenolitice. Ambii hormoni acționează prin activarea fosforilazei.

Tehnica. Subiectul este nemîncat și stă culcat tot timpul probei. Se determină glicemia înainte și după injectarea de adrenalina (1 mg s.c.) sau de glucagon (2 gama/kg corp, i.v.). Adrenalina nu se face la bolnavi hipertensivi sau aterosclerotici. Se urmărește apoi glicemia la 15-30-45-60-90 și 120 minute. În condiții normale după injectarea adrenalinei curba glicemiei prezintă o creștere maximă la 60 minute ce oscilează între 1,4-1,8 g % și revine la normal după 120 minute. După glucagon glicemia crește rapid în primele minute, atinge nivelul maxim la 30-40 minute (cu 60 % față de nivelul bazal) și după un platou de 10-20 minute scade exponențial.

Lipsa hiperglicemiei poate fi datorită scăderii marcate a glicogenului hepatic (inaniție sau deficitul glicogensintetazei) sau lipsei unor enzime implicate în mecanismul de glicogenoliză (glicogenozele).

6. Proba la insulina

Principiul. Proba reprezintă în special o metodă de investigare a funcțiilor de reglare a sistemului diencefalo-hipofizar în metabolismul glucidic. Are de asemeni importanță în determinarea sensibilității organismului la injectarea insulinei.

Tehnica. Subiectul se află pe nemîncate și stă la pat tot timpul probei. După o primă recoltare de sînge pentru dozarea glicemiei se injectează intravenos cîte o unitate insulină pe 6,5 kg corp. Se urmăresc apoi modificările glicemice la 10, 20, 30, 40, 60, 90 și 120 minute.

În raport cu valorile inițiale, glicemia scade cu 30-70 mg %.

nivelul cel mai scazut fiind atins după 20 minute. Treptat glicemia revine apoi la normal și atinge valoarea inițială cam la 1-2 ore.

7. Proba H i m s w o r t

Principiul. Se urmărește a se stabili existența sau nu a sensibilității la insulină în condițiile unei încărcări glucidice.

Tehnica. Proba se efectuează în două zile diferite dimineața pe nemâncate, subiectul rămânând în pat. Într-o primă zi se efectuează proba hiperglicemiei provocate per os, care se compară cu o probă asemănătoare la care în plus s-a injectat și insulină. Glucoza se administrează în cantitate de 30 g/mp suprafață corporală. În ziua când se face proba cu insulină aceasta se injectează intravenos 5 U/mp suprafață corporală imediat înainte de ingerarea glucozei.

Sângele se recoltează înainte și la intervale de 15 minute după administrarea insulinei și a glucozei, timp de o oră.

Compararea celor două curbe obținute, permite diferențierea diabeticiiilor sensibili, curba hiperglicemică reprezintă o lipsă totală sau parțială a ridicării glicemiei. La cei insulino-rezistenți creșterea glicemiei este evidentă, ceea ce dovedește lipsa de influență a insulinei.

8. Proba la tolbutamidă. Se urmărește a investiga capacitatea insulino-secretorie a pancreasului endogen. Proba este utilă și pentru evidențierea unei hiperfuncții pancreatice. Testul nu poate fi efectuat la persoane alergice față de sulfamide.

Metodă. Subiectul trebuie să rămână la pat tot timpul probei care se efectuează pe nemâncate. Se injectează intravenos lent 1 g tolbutamidă din soluția 10 %. Glicemia se determină înainte și la 30, 60, 90 și 120 minute după administrarea tolbutamidei.

Rezultate, interpretare. În condiții normale glicemia scade în medie 30-50 % la 30 minute și revine la valoarea inițială după 90 minute.

La diabetici hipoglicemia este mai redusă. Se afirmă existența unui diabet atunci când glicemia scade cu mai puțin de 20 % după 20 minute și cu mai puțin de 23 % după 30 minute, față de

nivelul cel mai scazut fiind atins după 20 minute. Treptat glicemia revine apoi la normal și atinge valoarea inițială cam la 1-2 ore.

7. Proba H i m s w o r t

Principiul. Se urmărește a se stabili existența sau nu a sensibilității la insulină în condițiile unei încărcări glucidice.

Tehnica. Proba se efectuează în două zile diferite dimineața pe nemâncate, subiectul rămânând în pat. Într-o primă zi se efectuează proba hiperglicemiei provocate per os, care se compară cu o probă asemănătoare la care în plus s-a injectat și insulină. Glucoza se administrează în cantitate de 30 g/mp suprafață corporală. În ziua când se face proba cu insulină aceasta se injectează intravenos 5 U/mp suprafață corporală imediat înainte de ingerarea glucozei.

Sângele se recoltează înainte și la intervale de 15 minute după administrarea insulinei și a glucozei, timp de o oră.

Compararea celor două curbe obținute, permite diferențierea diabeticilor sensibili, curba hiperglicemică reprezintă o lipsă totală sau parțială a ridicării glicemiei. La cei insulino-rezistenți creșterea glicemiei este evidentă, ceea ce dovedește lipsa de influență a insulinei.

8. Proba la tolbutamidă. Se urmărește a investiga capacitatea insulino-secretorie a pancreasului endogen. Proba este utilă și pentru evidențierea unei hiperfuncții pancreatice. Testul nu poate fi efectuat la persoane alergice față de sulfamide.

Metodă. Subiectul trebuie să rămână la pat tot timpul probei care se efectuează pe nemâncate. Se injectează intravenos lent 1 g tolbutamidă din soluția 10 %. Glicemia se determină înainte și la 30, 60, 90 și 120 minute după administrarea tolbutamidei.

Rezultate, interpretare. În condiții normale glicemia scade în medie 30-50 % la 30 minute și revine la valoarea inițială după 90 minute.

La diabetici hipoglicemia este mai redusă. Se afirmă existența unui diabet atunci când glicemia scade cu mai puțin de 20 % după 20 minute și cu mai puțin de 23 % după 30 minute, față de

valoarea inițială.

În cazul tumorilor insulare, hipoglicemia poate depăși 70 %, iar revenirea sa se face abia după 2-3 ore.

Proba la tolbutamidă se poate face și prin administrarea substanței per os. Se administrează 2 g tolbutamidă împreună cu 4 g bicarbonat. Glicemia se determină înainte și după administrarea substanței la 30-40 minute. Când glicemia scade cu mai puțin de 22% după 30 minute și cu mai puțin de 28 % după 40 minute față de nivelul bazal, rezultatul pledează pentru existența unui diabet. Proba la tolbutamidă nu e lipsită de pericolul unor hipoglicemii marcate, ceea ce recomandă să fie efectuată în spital, avînd totdeauna la dispoziție ser glucozat hipertonic, pentru a fi injectat intravenos în caz de accident.

C. Tehnici biochimice

Pentru determinările care se vor folosi în cadrul lucrărilor practice, dăm metodele de dozare a glucozei, glicozuriei și a corpurilor cetonice.

Glucoza poate fi determinată, cantitativ în sînge și urină.

Determinările în sînge se pot face prin mai multe metode și anume: H a g e d o r n, J e n s e n, F o l i n - W u, S e m g y i - N e l s e n, etc. care sînt precise și deci de recomandat a fi utilizate în clinică. Metoda care dozează numai glucoza este metoda enzimatică prin glucoz-oxidază.

În cadrul lucrării practice vom folosi metoda C r e c e l i u s - S e i f e r t care deși este puțin precisă ne poate orienta asupra sensului modificărilor.

Prezentăm de asemeni și cîte o tehnică de determinare calitativă a glucozei și a corpurilor cetonice în urină, utile în aprecierea și urmărirea tulburărilor din diabet.

1. Metoda C r e c e l i u s - S e i f e r t - (dozarea glucozei în sînge)

Principiu. Glucoza reduce acidul picric în acid picramic de culoare roșie. Culoarea astrel obținută se compară în colorimetrul etalon sau cu cea dată de o soluție standard de glucoză.

Material necesar. Colorimetrul special Crecelius-Seifert, hîrtie de filtru, soluție acid picric 1,2 g %, soluție NaOH 20 g %,

eprubete, apă distilată, pîlnii mici.

Mod de procedare. Intr-o eprubetă se ia exact 1,8 ml apă distilată la care se adaugă 0,2 ml sînge recoltat pe florură de sodiu sau direct din pulpa degetului. Se adaugă un mililitru acid picric, agitînd puternic. Se filtrează și din filtrat se iau 1,5 ml la care se adaugă 0,15 ml NaOH; se fierbe exact 5 minute la baie de apă. După fierbere se răcește și se introduce soluția în cuva aparatului. Se manevrează asupra roțiței aparatului care este solidară cu un disc colorat corespunzător la diferite concentrații de glucoză, pînă la identitate de culori. Se citește cantitatea de glucoză, se mai repetă citirea de cîteva ori făcîndu-se media rezultatelor.

De observat acidul picric are rol dublu, de agent defecator și de agent supus acțiunii reducătoare a glucozei.

2. Determinarea glicozuriei

Intr-o eprubetă se pun 5 ml reactiv B e n e d i c t și 5 picături de urină. Eprubeta se introduce în baie de apă la fierbere și se ține 5 minute. La o urină normală culoarea nu se schimbă; dacă conține glucoză apare un precipitat caracteristic roșu-cărămiziu de suboxid de cupru.

3. Determinarea corpurilor cetonice

La 15 ml urină se adaugă 20 picături reactiv legal (reactivul se obține prin amestecarea a 10 ml acid acetic glacial cu 10 ml nitroprusiat de sodiu 10 % preparat extemporaneu). Se agită ușor și se adaugă la suprafața lichidului cu o pipetă Pasteur 20 picături de amoniac, astfel ca cele două lichide să nu se amestece. În caz de prezență a acetonei apare la limita de separare un disc violet care conține acetonă sau acid acetil-acetic.

Capitolul XII

FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI LIPIDIC

Elementul central al diferitelor fracțiuni lipidice este acidul gras, care intră în structura fosfolipidelor (FL), a trigliceridelor (TG) și a steridelor (esteri ai acizilor grași cu steroli).

Aceste fracțiuni lipidice (FL, TG, steride) ca și o mică cantitate de acizi grași liberi (AGL), sînt constituenții lipidelor sanguine și tisulare.

Scazul lucrării este de a prezenta unele modelări experimentale ale tulburărilor metabolismului lipidic și unele teste de explorare ale acestora, utilizate și în clinica umană.

A. Modele experimentale

Hiperlipemia provocată la iepure. Administrarea unui supliment alimentar de colesterol și grăsimi (400 mg colesterol încorporat în 3 ml ulei de floarea soarelui) zilnic, pe sondă, timp de 4-5 zile, duce la apariția unei hiperlipemii.

Pentru evidențierea dislipidemiei se recoltează sînge din vena marginală a urechii, din care după coagulare și centrifugare se obține serul. Din ser se determină lipidele totale și colesterolul total.

Se constată creșterea lipemiei (normal la iepure 280-320 mg %) și a colesterolului total (normal la iepure 60-80 mg %).

Incetarea administrării suplimentului de lipide este urmată în cîteva zile de normalizarea tabloului lipidic sanguin.

B. Unele metode de investigare a metabolismului lipidic

Explorarea metabolismului lipidic presupune pe de o parte studiul digestiei și absorbției intestinale și studiul metabolismului intermediar al acestora, pe de altă parte studiul factorilor efectori și reglatori.

- I. Studiul digestiei și absorbției intestinale a lipidelor
- II. Studiul metabolismului intermediar al lipidelor :

1. Teste de explorare statică

- a) Examenul macroscopic al serului sanguin (imediat și la 2 ore după recoltare).
- b) Cercetarea pe nemincate a lipidelor sanguine (lipidele totale și fracțiunilor componente).
- c) Determinarea unor enzime - lipoproteinelipaza (plasmă, țesuturi).

2. Teste de explorare dinamică

- a) Încărcare orală (tehnică și interpretare)
- b) Încărcarea venoasă (principii, tehnici și interpretare),
- c) Explorare hepatică, tireidiană, pancreatică, etc.

I. Studiul digestiei și al absorbției intestinale a lipidelor

1. Examenul macroscopic al lichidului duodenal
2. Determinarea activității lipazice a lichidului duodenal
3. Biopsia de mucoasă intestinală
4. Cercetarea grăsimilor în scaun (Schmit - vezi explorarea aparatului digestiv).

Tulburări ale digestiei și absorbției intestinale a lipidelor pot fi generate de :

- a) Anomalii dependente de digestia intraluminală:
 - insuficiența pancreasului exocrin; (scăderea activității lipazice a lichidului duodenal);
 - insuficiența drenajului biliar (atenii colecistice, obstrucții ale căilor biliare intra sau extrahepatice) sau anomalii în metabolismul sărurilor biliare;
 - rezecții ileale
 - hipersecreția acidă a stomacului duce la scăderea pH-ului duodenal, distrugând lipasa și precipitând sărurile biliare conjugate.
- b) Anomalii ale transportului celular al grăsimilor: leziuni difuze ale mucoasei intestinale de cauză imună, parazitară, radiații, medicamente, unele endocrinopatii;
- c) Anomalii ale circulației limfatice intestinale (pericardita constrictivă, insuficiență cardiacă cronică).

II. Studiul metabolismului intermediar al lipidelor

1. Teste de explorare staționară, presupun studiul lipemiei (lipide totale cu diverse componente) care reprezintă rezultanta activității celulelor implicate în biosinteza și degradarea lipidelor (celula intestinală, celula adiposă, celula hepatică) ca și a factorilor neuro-endocrini de reglare. Totodată lipidele serice sînt forma de transport a acestor substanțe între organele de absorbție și sinteză și țesuturile consumatoare.

Omogenitatea serului sanguin se datorește faptului că lipidele circulante sînt legate în complexe moleculare cu proteinele ceea ce le conferă hidrosolubilitate.

Lipidele absorbite de la nivel intestinal sînt transportate sub formă de chilomicreni care conțin 85 % trigliceride, 5 % colesterol, 8 % fosfolipide.

Chilomicrenii se găsesc, postprandial, în serul sanguin într-o cantitate direct proporțională cu bogăția în grăsimi a prînzului - chilomicronemia maximă este atinsă la 3-5 ore iar dispariția lor se face pînă la 8-9 ore de la alimentație.

Lipidele mobilizate din țesutul adipos sînt reprezentate prin acizii grași liberi (AGL). Lipidele sintetizate și eliberate de ficat circulă ca lipoproteine, adică sînt legate de globulinele alfa sau beta.

a) Examenul macroscopic al serului sanguin imediat și la 2 ore după recoltare. Stările de hiperlipemie sînt de cele mai multe ori însoțite de lactescența serului. În unele situații ca hiper-beta-lipoproteinemie, cînd dislipidemia constă în creșterea colesterolului, serul este clar.

b) Cercetarea lipidelor sanguine :

- Determinarea lipidelor totale.

Principiu: în mediu de acid sulfuric și în prezența acidului ortofosforic și a vanilinei lipidele serice dau o colorație roz, a cărei intensitate este proporțională cu cantitatea de lipide. Valoarea se apreciază în raport cu o curbă etalon.

- Determinarea trigliceridelor.

Principiu: (metoda cea mai frecvent utilizată): se bazează pe oxidarea glicerolului la formaldehidă, dozată prin reac-

1. Teste de explorare statică

a) Examenul macroscopic al serului sanguin (imediat și la 2 ore după recoltare).

b) Cercetarea pe nemincate a lipidelor sanguine (lipidele totale și fracțiunilor componente).

c) Determinarea unor enzime - lipoproteinelipaza (plasmă, țesuturi).

2. Teste de explorare dinamică

a) Încărcare orală (tehnică și interpretare)

b) Încărcarea veneasă (principii, tehnică și interpretare),

c) Explorare hepatică, tireidiană, pancreatică, etc.

I. Studiul digestiei și al absorbției intestinale a lipidelor

1. Examenul macroscopic al lichidului duodenal

2. Determinarea activității lipazice a lichidului duodenal

3. Biopsia de mucoasă intestinală

4. Cercetarea grăsimilor în seacă (Schmit - vezi explorarea aparatului digestiv).

Tulburări ale digestiei și absorbției intestinale a lipidelor pot fi generate de :

a) Anomalii dependente de digestia intraluminală;

- insuficiența pancreasului exocrin; (scăderea activității lipazice a lichidului duodenal);

- insuficiența drenajului biliar (atenii colecistice, obstrucții ale căilor biliare intra sau extrahepatice) sau anomalii în metabolismul sărurilor biliare;

- rezecții ileale

- hipersecreția acidă a stomacului duce la scăderea pH-ului duodenal, distrugând lipasa și precipitând sărurile biliare conjugate.

b) Anomalii ale transportului celular al grăsimilor; leziuni difuze ale mucoasei intestinale de cauză imună, parazitară, radiații, medicamente, unele endocrinopatii.

c) Anomalii ale circulației limfatice intestinale (pericardita constrictivă, insuficiență cardiacă cronică).

II. Studiul metabolismului intermediar al lipidelor

1. Teste de explorare statică: presupun studiul lipemiei (lipide totale cu diverse componente) care reprezintă rezultanta activității celulelor implicate în biosinteza și degradarea lipidelor (celula intestinală, celula adiposă, celula hepatică) ca și a factorilor neuro-endocrini de reglare. Totodată lipidele serice sînt forma de transport a acestor substanțe între organele de absorbție și sinteză și țesuturile consumatoare.

Omogenitatea serului sanguin se datorește faptului că lipidele circulante sînt legate în complexe moleculare cu proteinele ceea ce le conferă hidrosolubilitate.

Lipidele absorbite de la nivel intestinal sînt transportate sub formă de chilomicroni care conțin 85 % trigliceride, 5 % colesterol, 8 % fosfolipide.

Chilomicronii se găsesc, postprandial, în serul sanguin într-o cantitate direct proporțională cu bogăția în grăsimi a prînzului - chilomicronemia maximă este atinsă la 3-5 ore iar dispariția lor se face pînă la 8-9 ore de la alimentație.

Lipidele mobilizate din țesutul adipos sînt reprezentate prin acizii grași liberi (AGL). Lipidele sintetizate și eliberate de ficat circulă ca lipoproteine, adică sînt legate de globulinele alfa sau beta.

a) Examenul macroscopic al serului sanguin imediat și la 2 ore după recoltare. Stările de hiperlipemie sînt de cele mai multe ori însoțite de lactescența serului. În unele situații ca hiper-beta-lipoproteinemie, cînd dislipidemia constă în creșterea colesterolului, serul este clar.

b) Cercetarea lipidelor sanguine :

- Determinarea lipidelor totale.

Principiu: în mediu de acid sulfuric și în prezența acidului ortofosforic și a vanilinei lipidele serice dau o colorație roz, a cărei intensitate este proporțională cu cantitatea de lipide. Valoarea se apreciază în raport cu o curbă etalon.

- Determinarea trigliceridelor.

Principiu: (metoda cea mai frecvent utilizată): se bazează pe oxidarea glicerolului la formaldehidă, dozată prin reac-

ția de culoare cu fenilhidrazina în mediu acid. Intensitatea culorii este proporțională cu concentrația trigliceridelor în ser și se apreciază în raport cu o curbă etalon.

- Determinarea colesterolului.

Principiu: colesterolul solvit în cloroform în prezența anhidridei acetice și a acidului sulfuric concentrat formează un compus de culoare verde, a cărei intensitate este proporțională cu concentrația colesterolului în ser. Aprecierea se face de asemenea în raport cu o curbă etalon.

- Determinarea acizilor grași liberi.

Principiu: în prezența difeniltiocarbazei sau a dietilditiocarbamatului de sodiu, AGL dezvoltă o colorație galbenă a cărei intensitate este proporțională cu concentrația lor în aer; aprecierea se face după o curbă etalon.

- Determinarea fosfolipidelor totale.

Principiu: se face determinarea fosforului după extracția și mineralizarea lipidelor serice. Un alt procedeu implică separarea cromatografică a fracțiunilor lipidice.

Valori normale ale lipidelor serice la om - Compozenți principali.

Lipide serice totale 500-800 mg %	TG	150 ± 50 mg %
	FL	150 - 250 mg %
	Colesterol	200 - 250 mg %
Acizi grași totali 300-360 mg %	Esterificați în TG	89 mg %
	Esterificați în PL	150 mg %
	Esterificați cu Col.	100 mg %
	AGL	420 - 520 μ Eq/l 10,6 - 13,9 mg %

(Pentru subiecții care au depășit 40 ani TG 180 mg % și Col. 260 mg %).


Studiul lipoproteinelor se face prin metode de precipitare, separare prin ultracentrifugare și prin electroforeză.

- Precipitarea lipoproteinelor serice în prezența NaCl și a fenolului (testul Kunkel) este o metodă orientativă; aprecierea valorilor normale se face prin compararea turbidității serului de

cercetat față de martor.

- Ultracentrifugarea serului sanguin într-o densitate constantă este urmată de separarea în patru fracțiuni sudanofile a lipoproteinelor. Lipoproteinele care conțin o cantitate mai mare de trigliceride tind să se ridice mai la suprafață.

TABEL XIX. Fraționările chimice și densimetrice comparate ale lipidelor serului normal

Lipidul principal	Valori normale mg%	Tubul de centrifugare	Compoziție flotație	Densitate flotație	sf
T.G.	150 (patologic: > 200)		chilomicroni	< 1,006	400
			lipomicroni	= 1,006	
			lipoproteine foarte ușoare (VLDL)	< 1,019	{ 20-100 100-400
Col.	180-250		lipoproteine ușoare (LDL)	< 1,063	{ 0-12 12-20
Pl.	160-250		lipoproteine grele (HDL)	< 1,21	
			lipoproteine foarte grele (VHDL) proteine	< 1,50	

sf=constanta de sedimentare de flotație

- Electroforeza lipoproteinelor serice este o metodă mai rapidă de studiu având același principiu ca și electroforeza proteinelor serice. Migrarea în câmpul electric depinde de tipul și cantitatea de proteină conținută în moleculă. Astfel chilomicronii nu migrează electroforetic pentru că au un conținut foarte scăzut în proteină (2 %); lipoproteinele beta (sintetizate de celula mucoasei intestinale și de ficat) au în moleculă beta-globuline în procent de 20 %; lipoproteinele prebeta (de origine hepatică) au în moleculă 10 % proteină; lipoproteinele alfa (de origine hepatică)

conțin în moleculă 50 % proteină.

După separarea electroforetică banda de hirtie se colorează cu Sudan III și se spală în alcool etilic 60-70 % pentru îndepărtarea excesului de colorant. Se face apoi determinarea procentuală după metoda aplicată la studiul proteinelor serice.

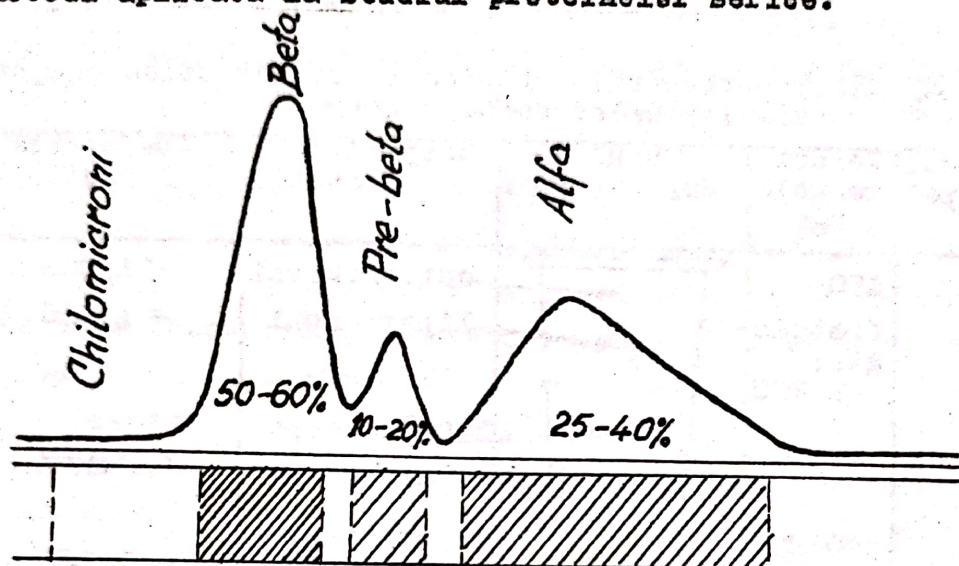


Fig. 86 - Reprezentarea grafică a valorilor procentuale a fracțiunilor lipoproteinelor

TABEL XX Valoarea procentuală a conținutului lipidic din molecula lipoproteică

Fracțiunea electroforetică	Total lipide %	TG %	Col. %	PL %
Chilomicronii	98	86	6	8
Alfa-lipoproteine (25-40 %)	50	11	39	50
Pre-beta-lipoproteine (10-20 %)	90	60	19	21
Beta-lipoproteine (50-60 %)	80	10	60	30

2. Teste de explorare dinamică

Prin proba de încărcare orală sau intravenoasă cu grăsimi se pune în evidență scăderea elasticității funcționale a sistemului

lui implicat în utilizarea grăsimilor (deficit în hipoaproteinelipază, boli hepatice, tiroidiene, etc).

La subiecții normali aflați în repaus, încărcarea cu grăsimi determină o creștere a nivelului lipidelor serice cu 42 % (față de valoarea bazală), maximum fiind atins după 4 ore. În timpul activității, creșterea este de numai 34 %, atingând maximum la 3 ore.

a) Hiperlipemia provocată oral

Încărcarea orală cu diferite tipuri de cantități de grăsimi este urmată de apariția unei hiperlipemii prin hipertrigliceridemie (hiperchilomicronemie) trecătoare.

Curba de dispariție a TG exogene din sânge este determinată de ritmul de absorbție și resinteză intestinală, activitatea lipazică, utilizarea tisulară, etc.

Curbele de toleranță la grăsimi exogene ale pacienților aterosclerotici sînt mai înalte și mai prelungite ca la subiecții normali.

Tehnica: Se receltează sânge pe nemîncate pentru dozarea lipidelor totale, a betalipoproteinelor și se administrează 50 g unt (fără administrare concomitentă de glucide).

Se receltează apoi din nou sânge la 1, 2, 4 și 6 ore. Concentrația lipidelor serice atinge un maximum la 5 ore de 1,7 g %, apoi revine la normal în 8-10 ore. Proximiul lipidogramic este modificat, creșterea maximă a betalipoproteinelor apare la 2 ore și normalizarea la 6 ore.

Acest test evaluează ritmul de utilizare a grăsimilor exogene și este perturbat de mulți factori de eroare.

b) Testul de toleranță la încărcarea cu emulsii de grăsimi administrate pe cale intravenoasă. Prin acest test se apreciază ritmul de utilizare a grăsimilor evitîndu-se erorile date de intervenția tubului digestiv. Emulsia (Intralipid (0,30 %)) se compertă ca un înlocuitor de chilomicroni.

Tehnica: dimineța pe nemîncate și (fără fumat) după un repaus culcat de 10-15 minute, se receltează 3-4 ml sânge pentru determinarea lipidelor plasmatiche. Se injectează apoi 0,1 g. Intralipid/kg. corp într-o singură priză și olt mai repede (1-3 ml

emulsie pe secundă).

Cronometrarea începe la jumătatea injectării. Se recoltează apoi sânge la 5 minute timp de 30 minute, apoi după 40 minute, evitându-se staza vensasă.

Alterarea ritmului de dispariție a lipidelor injectate din ser, ilustrează tulburări metabolice ce afectează utilizarea grăsimilor.

c) Testul de încărcare orală cu vitamina A este semnificativ pentru depistarea hiperlipemiilor exogene (este o vitamină liposolubilă). Vitamina A marcată, administrată oral se comportă ca o trăsătură de chilemicroni.

Un profil lipidic alterat însoțit de un test de încărcare de vitamina A, normal, sugerează originea endogenă a tulburării.

d) Injectarea intravenoasă a heparinei intensifică clarificarea serului și crește ritmul de eliberare al AGL din TG efecte cauzate de activarea lipoproteinelor-lipazei.

Proba este cu atât mai pozitivă cu cât trigliceridemia este mai importantă.

Unele modificări patologice ale lipidelor sanguine

Hipolipemiile

1. Fiziologice la noi născuți

2. Patologice secundare: de nutriție, anemii, hepatite, ciroze (mai ales a fracțiunii alfa și fracțiunii betalipoproteice). În hepatite scade mai ales fracțiunea esterificată a colesterolului.

3. Patologice primare: afecțiuni cu caracter familial cauzate de un deficit în procesul de sinteză al lipoproteinelor: abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia și deficitul familial de alfalipoproteine.

Hiperlipemiile provin din dezechilibrul dintre procesul de formare și cel de îndepărtare al acestora din circulație.

1. Hiperlipemii secundare: survin în cadrul unei boli cu diagnosticul precizat având un anumit profil al fracțiunilor lipidice și dispar după tratarea bolii de bază. Ancheta genetică nu depistează hiperlipemie la rudele apropiate ale bolnavului.

Diabetul zaharat dezechilibrat se poate însoți de hiper-

TABEL XXI - Tipuri de hiperlipemie după Fredrickson. Modificări ale lipidelor și lipoproteinelor plasmatic

Tip	Modificări ale fracțiunilor electroforetice	Modificări ale lipidelor		Raport colesterol/trigliceride	Aspectul plasmelor răcite	Frecvența	Compl. cații
		Colesterol	Trigliceride				
I	Hiperchilomicronemie	normal sau crescut	Foarte mult crescute	0,2 adeseori 0,1	Sfîntînos infranțat clar	Foarte rară	Pancrea- tita
IIa	Hiparbata	mult crescut	normale	2	Clar	Frec- vență	Xantoame
IIb	Hiparbata + creșterea prebata	mult crescut	crescute	variabil de regulă 1	Clar sau ușor opalescent	Frec- vență	A.S. infarct
III	Aspect de "beta lată" (beta lipoproteine care flotează).	mult crescut	crescute	adeseori în jur de 1	de regulă opalescent	rară	Xantoame
IV	Hiperprebata	moderat crescut sau normal	mult crescute	0,3-0,7	Opalescent pînă la lactescent	frec- vență	Xantoame A.S. infarct
V	Creșterea chilemicronilor și a fracțiunii prebata	crescut	mult crescute	0,15-0,4	lăptos infranțat opalescent	rară	Orize dureroase abdominale

lipemie prin mobilizare importantă de AGL și deficit al îndepărtării trigliceridelor din plasmă (ser lactescent).

Deci cel mai adesea se depistează o hiperchilomicronemie și o hipe-pre-beta-lipoproteinemie (creșterea TG).

- Sindromul nerotic: se însoțește de creșterea pre-beta cît și a beta-lipoproteinemiei (creșterea marcată a colesterolului fosfolipidelor și trigliceridelor).

- Alcoolismul se însoțește de creșterea chilomicronilor și a fracțiunii pre-beta-lipoproteinemiei (cresc trigliceridele - serul sanguin este lactescent). Modificările se produc probabil prin scăderea activității lipoproteinlipazei și a oxidării acizilor grași.

- Staza biliară provoacă o creștere a colesterolului, mai ales fracțiunea liberă și a fosfolipidelor.

2. Hiperlipemii primare : anomalii genetice ale metabolismului lipidic. În diagnosticarea lor se va ține seama de faptul că unele hiperlipemii secundare pot mima, prin profilul fracțiunilor lipidice, pe cele primare.

Capitolul XIII

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI HIDRO-MINERAL

Cantitatea totală de apă din organism la om reprezintă aproximativ 64,3 % din greutatea corpului, ea fiind repartizată în sectorul intracelular și extracelular.

- 1- Sectorul celular, aproximativ 41,3 %, din care :
 - apă liberă ca mediu de dispersie al coloizilor protoplasmatici;
 - apă legată absorbită de miceliile coloidale și
 - apă structurală.

2- Sectorul extracelular 20 %, împărțit în două spații din care :

- în spațiul interstițial se află 15 % și
- în spațiu vascular 5 %.

Această distribuție inegală a apei în diverse sectoare este însoțită de o încărcătură electrolitică și proteinică diferită. Cei mai bine reprezentați cantitativ fiind Na (pentru spațiul extracelular) și K (pentru spațiul intracelular).

Mentținerea acestei distribuții inegale a încărcăturii de apă și electroliți în diverse sectoare ale organismului este indispensabilă vieții. Modificarea unuia sau mai multor factori din complexul neuroendocrin reglator ca și leziuni organice (digestive, renale) atrag alterarea homeostaziei hidro-minerale.

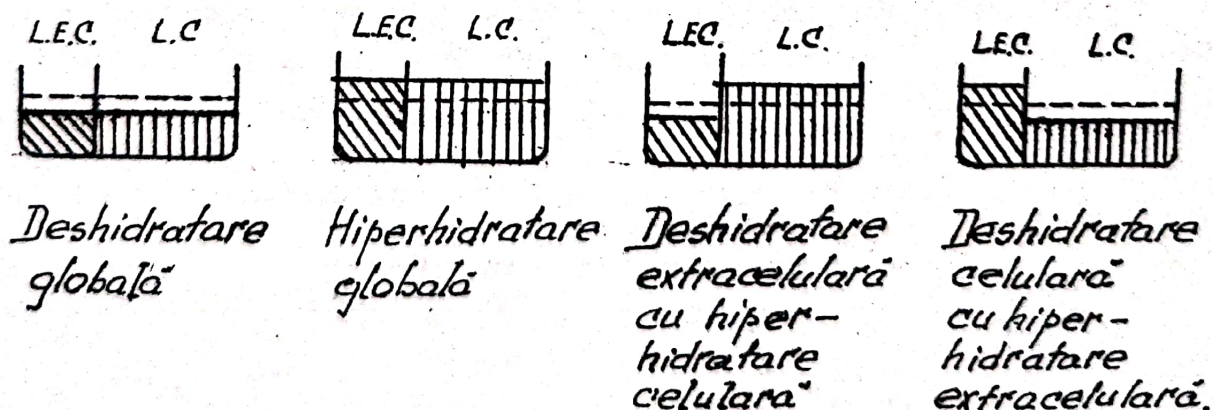


Fig.87 Cele patru sindroame de tulburări hidrice

Scopul lucrării : lucrarea urmărește a prezenta unele modificări experimentale ale echilibrului hidromineral și câteva metode de explorare ale acestuia, folosite și în clinica umană.

A. MODELE EXPERIMENTALE

1. Deshidratarea și hiperhidratarea extracelulară medicamentoasă. Se efectuează pe câini cărora în prealabil li s-a adus artera carotidă la piele. Hiperhidratarea se produce prin injectarea intramusculară de DOCA în doză de 10-20 mg zilnic timp de 14-21 zile. Deshidratarea se realizează prin administrarea timp de 7 zile de Nefrix sau Lasix per os câte 100 mg zilnic.

Tehnică. Ambii câini sînt cîntăriți, li se măsoară tensiunea arterială prin metoda palpatorie, se determină hematocritul, apa intravasculară (cu albastru de Evans), apa extracelulară (cu tiocianat) și electroliții (Na,K). Rezultatele se compară cu datele obținute înainte de provocarea experimentală a hiper sau deshidratării.

Rezultate. La cîinele cu hiperhidratare, după cum se vede în tabelul nr. XXII, se constată o creștere a cantității de apă și ClNa în compartimentul extracelular și o scădere a potasiului. Din datele obținute prin determinarea hematocritului și a albastrului de Evans se observă că volumul sanguin este crescut față de normal. Totodată prin determinarea spațiului de tiocianat se constată la cîinele cu hiperhidratare o creștere globală a lichidului extracelular, rezultată atât din creșterea volumului sanguin cît și a lichidului interstițial.

La cîinele cu deshidratare rezultatele arată o scădere a volumului lichidului extracelular, a volumului plasmatic, cu ClNa după cum reiese din tabelul XIII.

TABEL XXII

Valorile unor constante umorale și ale apei extracelulare observate la cîine după administrarea de DOCA

Constanta	Inainte de DOCA	După DOCA
Hematocrit %	35 %	27 %
Na ⁺ mEq/l	140 %	164 %
K ⁺ mEq/l	4,9	3,1
Spațiu de rodan %	24,2	26
Volum plasmatic % Kg.	5,2	6,9
Greutatea	9 kg	10 kg

TABEL XXIII

Valorile unor constante umorale la cîini după administrarea de Lasix sau Nefrix

Constanta	Înainte de Lasix	După Lasix
Hematocrit %	35 %	47 %
Na ⁺ mEq/l	140	107
Cl ⁻ mEq/l	114	88
Spațiu de rodan %	24,2	19,2
Velum plasmatic % kg	5,2	4,7
Greutatea	9 kg	7 kg

Interpretare. DOCA are o acțiune directă asupra tubului distal renal, producînd o creștere a reabsorbției de Na și Cl, precum și eliminare de K. Reabsorbția crescută de ClNa determină consecutiv creșterea reabsorbției tubulare de apă (prin stimularea secreției de ADH). Se produce astfel o invazie apoasă și cloruro-sodică a sectorului extracelular care poate merge pînă la instalarea unui edem.

Administrarea de Nefrix sau Lasix care sînt salidiuretice (produc eliminarea de sodiu urmată de o diureză intensă), duc la o micșorare a volumului lichidului extracelular cu diminuarea cantității de ClNa.

2. Deshidratarea experimentală la șobolani prin ocluzie intestinală. Tehnică. Se sacrifică prin decapitare șobolani normali și cei pregătiți cu ocluzie intestinală, iar din sîngele recoltat se determină valoarea hematocritului, concentrația ureei în plasmă și concentrația globală de electroliți. Șobolanii cu ocluzie intestinală sînt necropsiați și li se urmăresc modificările ce au survenit la locul ocluziei. La un alt lot de șobolani normali se realizează o ocluzie intestinală în modul următor: se anesteziază șobolanii cu eter și se fixează pe plăcuțele de plută, prin o incizie mediană abdominală se deschide cavitatea peritoneală, se descoperă stomacul și imediat sub regiunea pilorică se pune un fir care se strînge. Se suturează plaga plan cu plan.

Rezultate : După 24 ore de ocluzie se constată o creștere a valorii hematocritului și a concentrației ureei față de valorile de la șobolanii martori. Concentrația electroliților în sânge arată valori mai scăzute în raport cu normalul. La examenul necropsic se constată stomacul dilatat de volum, plin cu lichid și gaze.

Interpretare. Datorită acumulării de lichid în stomac deci deasupra ligaturii, se produce o deshidratare extracelulară cu scăderea volumului circulant și o tulburare electrolitică gravă care împreună cu creșterea catabolismului proteic duce la azotemie.

3. Importanța ionului sodiu în patogenia edemelor

Tehnica: Unei broaște i se injectează în sacul limfatic dorsal 1,5 ml soluție NaCl 20 %. Unei alte broaște de aceeași greutate i se injectează în același loc o cantitate de soluție de NaCl 7 %. Ambele broaște se introduc într-un vas cu apă. După 60-90 minute se recântăresc; broasca la care s-a injectat soluție de NaCl 20 % are o greutate mai mare.

Interpretare: sodiul deține rolul principal în menținerea osmolarității lichidelor extracelulare. Creșterea natremiei de cele mai multe ori evaluează concomitent cu creșteri ale volemiei ceea ce duce la apariția edemului.

B. UNELE TEHNICI DE INVESTIGARE ALE ECHILIBRULUI HIDRO-MINERAL

I. Explorarea cantitativă a sectoarelor lichidiene ale organismului

Măsurarea diferitelor sectoare lichidiene ale organismului se bazează pe același principiu general : difuziunea uniformă a unei cantități cunoscute dintr-o substanță, într-un timp dat, în sectorul hidric respectiv. După cum substanța utilizată va pătrunde numai în lichidul circulant, oprindu-se la membrana vasculară; în lichidul interstițial oprindu-se la membrana celulară, sau se va dizolva în întreaga apă din organism, se va explora respectiv, cantitatea de lichid intravascular, extracelular sau lichidul total.

Substanțele utilizate pentru aceste determinări ar trebui să îndeplinească următoarele condiții:

- să nu fie toxice ;
- să nu se sintetizeze și să nu fie metabolizate rapid
- să nu fie excretate sau să se excrete lent și numai pe cale renală;
- să se distribuie uniform, rapid și selectiv doar în spațiul măsurat ;
- să nu modifice presiunea osmotică și deci repartiția lichidiană între diverse sectoare ;
- să fie ușor de determinat cantitativ.

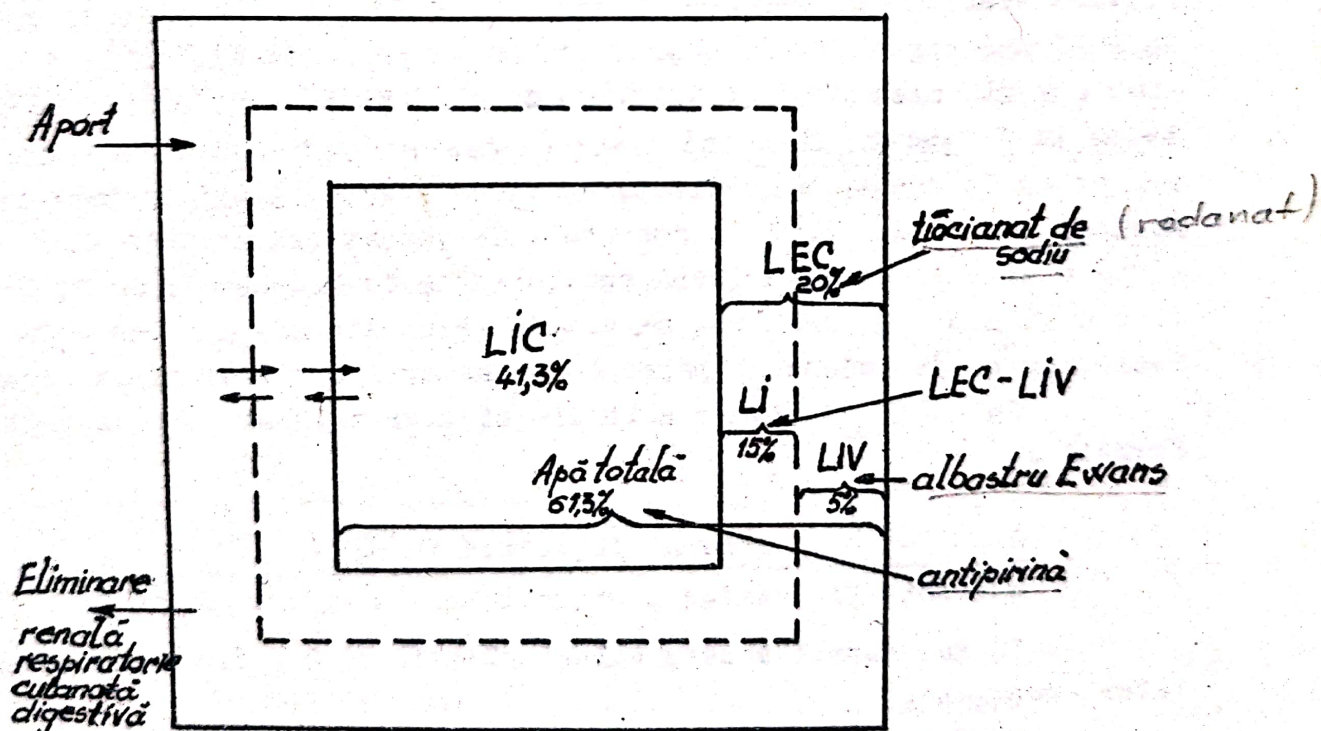


Fig. 88. - Compartimentele lichidiene ale organismului și substanțele utilizate pentru determinarea lor

Ecuația generală aplicată pentru calcularea volumelor lichidiene:

$$V = \frac{Q}{C}$$

în care:

V = volumul lichidian măsurat

Q = cantitatea de substanță administrată

C = concentrația substanței în plasmă

1. Determinarea apei extracelulare

Determinarea apei extracelulare - prin injectarea tiocianatului de sodiu sau rodanatului.

Tehnica. Individul în repaus pe nemîncate este cîntărit și i se măsoară înălțimea. Se ia o priză de 10 ml sînge vens, se introduce 10 ml tiocianat de sodiu din soluție 11,7 %. La o oră după injectarea tiocianatului se ia o nouă priză de sînge de 10 ml. Din fiecare eșantion se iau 2-3 ml ser., se defecă cu o cantitate egală de acid tricloracetic 20 % și se filtrează; se iau apoi 2 ml din filtrat + 2 ml clorură ferică, 3,345 %, se obține soluția care se citește la fotometru folosind 465 (albastru) și cuva de 0,5 ml. Ca martor se folosește o cantitate egală de apă distilată tratată în același mod ca și serul de cercetat. Se raportează extincția la curba etalon și se calculează concentrația de rodanat în mg %. Deși simplă și ușor de executat, metoda dă rezultate mai mari ca cele reale, întrucît rodanatul pătrunde în hematii și parenchimul hepatic.

Calculul de aflare a volumului extracelular se face după formula :

$$\frac{\text{Cantitatea de rodanat injectată în mg}}{\text{concentrația serică a rodanatului în mg/100 ml}} = x$$

În mod normal aceste valori sînt de $26,4 \pm 2,5$ % din greutatea corporală.

2. Determinarea apei intravasculare se face cu substanțe ce nu trec prin membrana capilară : roșu de Congo, albastru de Evans.

Tehnica. Bolnavul cu o zi înainte nu mănîncă grăsimi pentru a evita lipemia alimentară care modifică rezultatele. Dimineața nu

mânincă și nu bea nimic. Se recoltează 10 ml sînge (5 ml la animal) pe anticoagulant și prin același ac se injectează 3-6 ml (2 ml la animal) colorant ; la sfîrșitul injecției se aspiră sînge care se reintroduce în venă. După 10 minute se recoltează din nou sînge din vena de la celălalt membru.

Se centrifughează sîngele separîndu-se plasma și se citește la fotometru densitatea optică a plasmei celerate.

Calcul. Din extincția citită la fotometru se calculează volumul plasmatic pe curba de etalonare.

Se știe că $v.s. = v.p. + \text{procentul de hematii obținut prin hematocrit.}$

3. Determinarea volumului procentual al plasmei - hematocritul. (vezi cap. Fiziopatologia globulului roșu).

x

x x

Datele obținute prin metodele de investigare prezentate mai sus permit calcularea volumului sanguin : $VS = VP + H.$

1 - VP îl aflăm prin calcularea diluției albastrului Ewans

2 - H îl aflăm prin hematocrit

- Dacă s-au injectat 4 ml albastru Ewans 0,5 %, înseamnă că s-au injectat 20 mg substanță. Dacă această cantitate se diluează pînă la concentrația de 7 mg ‰ (cifra aflată la fotometru), rezultă că $VP = 2.857 \text{ ml.}$

7 mg	1.000 ml
20 mg	x

H - hematocritul ne dă valori de 47 %. Deci 2857 ml plasmă = 53 % din VS.

53	2.857 ml
47	x

$$x = \frac{47 \times 2857}{53} = 2533$$

$$VS = 2857 + 2533 = 5390 \text{ ml}$$

x x
x x

Metodele de investigare ale spațiilor lichidiene prezentate se completează cu : studiul electrolitilor, proteinemiei ca și cu urmărirea curbei ponderale, diureza, tensiunea arterială.

Unele modificări patologice globale sau ale sectoarelor lichidiene ale organismului

1. Deshidratări

a) Deshidratarea extracelulară (scăderea lichidului extracelular) este o consecință a scăderii apei și mai ales a sodiului prin :

- pierdere renală (insuficiență renală cronică poliurică, insuficiență suprarenaliană, coma diabetică);
- pierdere digestivă (vărsături, diaree);
- pierdere cutanată (transpirații).

b) Deshidratarea globală (scăderea apei totale) apare în urma pierderii concomitente de apă și sare, cu predominanța pierderii de apă:

- tulburări digestive;
- coma diabetică;
- transpirații profuze, etc.

2. Hiperhidratări:

a) Hiperhidratarea extracelulară, adică retenția de apă în spațiul extracelular, apare ca o consecință a retenției de sodiu:

- glomerulonefrita acută;
- insuficiența cardiacă;
- ciroze, etc.

Retenția de apă care depășește 2-3 litri se traduce prin apariția edemelor.

b) Hiperhidratarea globală (creșterea apei totale) se produce în împrejurări în care are loc o acumulare de apă mai mare decât cea de sodiu :

- ciroze asociate cu alterarea eliminării renale a apei și sodiului;
- perfuzii cu soluții hipotone, etc..

Cel mai frecvent însă se întâlnesc dishidriile mixte.

II. Explorarea calitativă a echilibrului hidromineral prin cercetarea serului sanguin, a urinei și a altor produse biologice.

Deoarece cei mai mulți ioni sînt difuzibili în variate grade între fiecare din cele trei compartimente lichidiene, concentrația serică a lor, în general, reflectă concentrația din alte sectoare a organismului.

Interpretarea valorilor osmolarității, a principalilor electroliți în diverse produse biologice, se face cu prudență, integrîndu-le în contextul clinic și corelîndu-le cu alte date de explorare paraclinică (curba ponderală, diureza, tensiunea arterială, electrocardiograma). Această prudență este impusă de posibilitatea existenței unei valori fals normale sau fals modificate. De exemplu creșterea conținutului în apă a spațiului intravascular poate furniza o scădere falsă a natriemiei, o valoare normală a potasiemiei nu întotdeauna reflectă un conținut normal al potasiului intracelular, etc.

1. Determinarea osmolarității (determinarea globală a încărcăturii electrolitice): *10 de unități a plasmei*

a) Determinarea punctului crioscopic (delta) cu ajutorul crioscopului, are utilitate deoarece există o relație liniară între diminuarea punctului crioscopic al unui lichid și presiunea sa osmotică.

Punctul crioscopic al plasmei normale este între $\Delta -0,56^{\circ}$ pînă la $\Delta -0,58^{\circ}$, ceea ce corespunde unei presiuni osmotice de 302-318 mOsm/litru. (Un mOsm este egal cu greutatea moleculară a unui corp exprimată în miligrame).

Unele substanțe neelectrolitice ca : ureea, glucoza, pot influența valoarea punctului crioscopic, deci se va aplica un coeficient de corecție de : 0,03 pentru fiecare gram de uree și 0,01 pentru fiecare gram de glucoză peste valorile normale.

În condiții patologice crioscopia poate să scadă pînă la $-0,80^{\circ}$, sau chiar -1° cînd plasma este hipertonică (deshidratări), sau valoarea sa poate urca în hipotonii osmotice (hiperhidratări).

b) Determinarea rezistivității electrice a plasmei cu ajutorul punții Wheatston se bazează pe faptul că rezistența electrică a unei soluții este invers proporțională cu conductibilitatea ei electrică. Conductibilitatea depinde exclusiv de cantitatea de substanțe ionizate prezente în soluție.

Rezistivitatea electrică a plasmelor normale la 37° este de circa 71 ohmi/cm/cm.

Hipertonile plasmatiche se însoțesc de scăderea rezistivității electrice, iar deficitul electrolitic (hipotonile) de creșterea acestei valori.

2. Ionograma (determinarea diferențiată a conținutului în ioni într-un produs biologic).

Unele metode de determinare :

a) Flamfotometria : permite determinarea metalelor alcaline și alcalinoteroase. Serul diluat cu apă distilată, pulverizat fin, este condus într-un arzător, unde ioni devin activi, emițători de radiații. Aceste radiații selectate de un filtru de interferență specific pentru fiecare element, impresionează o celulă fotoelectrică. Curentul fotoelectric format (proporțional cu cantitatea de ioni din soluția de cercetat) este măsurat cu un galvanometru (extincția). Concentrația se apreciază folosind o curbă etalon.

b) Metode volumetrice. În laboratorul clinic se folosește mai ales metoda complexometrică pentru determinarea calciului și magneziului, care formează complexe stabile cu EDTA (agent chelator). Concentrația Ca și Mg se calculează în funcție de mililitri de EDTA consumați pentru titrare, în raport cu concentrația unei soluții etalon.

c) Spectrofotometria de absorbție atomică este o variantă modernă mult îmbunătățită a fotometriei de flacără.

III. Alte explorări necesare în aprecierea echilibrului hidro-mineral.

1. Proteinemie (vezi Cap. Fiziopatologia metabolismului proteic).
2. ECG (vezi capitolul ECG în tulburări electrolitice).

TABEL XXIV

Unele variații ale ionilor serici în stări patologice

Ionul serie	Valori medii normale.mEq/l	S c a d e r e	C r e ș t e r e
Sodiul	140	Diareea Vărsătura Insuficiența tubu- lară renală Pancreatita Boala Addison	Ciroza Nefroza Deshidratarea Insuficiența cardiacă congestivă
Potasiul	5	Sindrom Cushing Stenoza pilorică Cetoza diabetică Hiperaldosteronismul	Insuficiența renală Socul hemoragic și traumatic Boala Addison
Calciul	5	Boala coeliacă Insuficiența renală Hipoparatiroidism Pancreatită acută	Hiperparatiroidism Sarcoidoză Carcinom Hipervitaminaza D.
Fosforul	2	Rahitism grav	Nefropatii cronice Insuficiență renală
Magneziul	2	Boli renale Hipersecreție intestinală	Insuficiență renală cu oligoanurie
Fierul	100 γ %	Anemii hipocrome hiposideremice	Anemia aplastică Hepatita acută Hemocromatoza Tumori maligne

Capitolul XIV

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Mentținerea valorii pH-ului sanguin în limitele foarte strinse ale normalului (7,35 - 7,45) este rezultanta acțiunii con-comitente a unui complex de factori ce include sistemele tampon ale plasmiei și intervenția plămînului și rinichiului.

Sistemele tampon ale sîngelui	Sistemele funcționale	
	Pulmonar	Renal
1: <u>acid carbonic</u> <u>bicarbonat</u>	- eliminare de CO_2	1. Reabsorbția bicar-bonaților
2: <u>fosfat bibazic</u> <u>fosfat monobazic</u>	- eliminare de acizi volatili	2. Acidifierea fosfa-ților
3: <u>proteinat acid</u> <u>proteinat alcalin</u>	-	3. Acidifierea săruri-lor de acizi orga-nici
4: <u>hemoglobină (HbH)</u> <u>oxihemoglobină (HbO₂)</u>	-	4. Amoniogeneza

Scopul lucrării este de a prezenta unele modificări expe-rimentale ale pH-ului sanguin și mijloacele de explorare ale echi-librului acido-bazic utilizate în clinica umană și în medicina ex-perimentală.

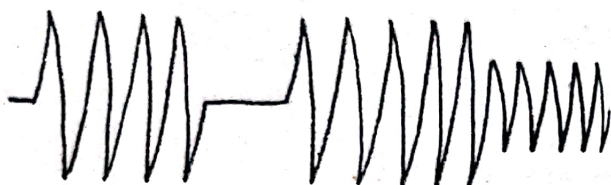
A. MODELE EXPERIMENTALE

Acidoză experimentală

Se injectează unui iepure, în vena marginală a urechii 5-6 ml de soluție HCl n/20. Concomitent se înregistrează respira-ția. La fiecare 30', timp de 3-4 ore se recoltează urină prin son-daj vezical pentru determinarea pH-ului.

Rezultate

Graficul respirației:



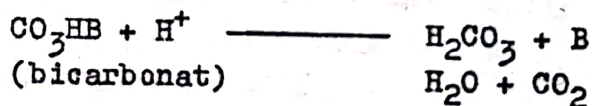
Valori ale pH-ului
urinar:

înainte de injectarea i.v. de
HCl n/20: pH 6
după 2 ore pH 5,2

Interpretarea rezultatelor: introducerea i.v. de acid clorhidric reprezintă o încărcare cu un acid puternic disociabil, care realizează un exces de H^+ , deci apare imediat o tendință la scăderea pH-ului

$$(pH = 6,1 + \log \frac{CO_3H^-}{H_2CO_3} \text{ în care } \frac{CO_3H^-}{PCO_2} = \frac{20}{1})$$

Sistemele tampon ale plasmiei se opun creșterii concentrației H^+ , cel mai bine reprezentat cantitativ fiind sistemul bicarbonat :



Rezultă deci că prin tamponarea excesului de H^+ apare o scădere a bicarbonatului și o creștere a pCO_2 , ceea ce ar duce la scăderea pH-ului dacă nu ar interveni cu mare promptitudine compensarea pulmonară prin hiperventilație. La acest mecanism de compensare se adaugă intervenția rinichiului prin acidifierea urinei. Creșterea reabsorbției renale de bicarbonați este un mecanism eficient, dar mai lent care contribuie pînă la un moment dat la corectarea raportului $\frac{CO_3H^-}{pCO_2}$.

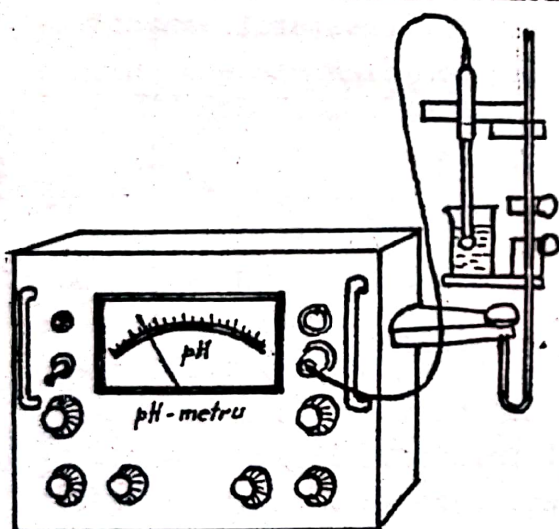
Depășirea acestor posibilități de compensare duce la scăderea pH-ului.

Acidoză prin cîștig de acizi tari (injectarea de HCl):

Faza compensată	Faza decompensată
CO_3H^- PCO_2 N sau $\frac{\text{CO}_3\text{H}^-}{\text{PCO}_2} = \frac{20}{1}$ pH normal urini acide hiperventilație	CO_3H^- PCO_2 $\frac{\text{CO}_3\text{H}^-}{\text{PCO}_2} = \frac{20}{1}$ pH scăzut urini acide hiperventilație

B. Metode de explorare ale echilibrului acido-bazic

1. Determinarea pH-ului (sanguin, urinar, lichid cefalorahidian, etc) se poate efectua prin metode colorimetrice și electrometrice, acestea din urmă fiind mai moderne și mai precise.



Metoda electrometrică: soluția de cercetat formează împreună cu un sistem de electrozi un element galvanic. Se compară potențialul electric dezvoltat, cu cel cunoscut al unui electrod de calomel. Un galvanometru introdus în circuit indică momentul când cele două forțe se egalizează.

Pentru pH-metria plasmei se impun anumite reguli de respectat: recoltarea sîngelui se face fără a se crea o stază venoasă folosindu-se

ca anticoagulant heparina, sîngele ca și plasma, ce va fi separată ulterior, vor fi plasate sub parafină, pentru a evita degajarea CO_2 .

Valori normale :

pH plasmă 7,35 - 7,45

pH urinar 5,1 - 8 (după conținutul alimentației)

Valoarea pH-ului este o constantă ce apreciază global starea echilibrului acido-bazic și se modifică numai în acidozele și

alcalozele decompensate.

2. Determinarea rezervei alcaline (RA), sau capacitatea plasmă de a combina CO_2 .

Principiu : se determină cantitatea totală de CO_2 eliberat de plasmă sub acțiunea unui acid puternic (sulfuric). Se utilizează aparatul manometric Van Slyke.

Valori normale : prematur 35-45 vol CO_2 %
sugar 40-50 vol CO_2 %
copil 50-65 vol CO_2 %

adult 50-55 vol CO_2 % sau în mEq 25-27 mEq %.

Determinarea rezervei alcaline, (deci determinarea cantității totale de alcali și în special de bicarbonați ce pot fi neutralizați cu acizi), este o metodă încă mult utilizată dar imprecisă deoarece nu ține seama de cantitatea de CO_2 solvit în plasmă care normal reprezintă 3-5 % din totalul CO_2 degajat. Ținând seama de această inexactitate a metodei vom interpreta cu prudență valoarea rezervei alcaline în acidozele respiratorii.

TABEL XXV Interpretarea stărilor de acidoză și alcaloză în funcție de RA și pH.

		RA	pH
Acidoza metabolică	Compensată	↓	N
	Decompensată	↓	↓
Acidoza gazoasă	Compensată	↑	N
	Decompensată	↑	↓
Alcaloza metabolică	Compensată	↑	N
	Decompensată	↑	↑
Alcaloza gazoasă	Compensată	↓	N
	Decompensată	↓	↑

↓ $\frac{\text{HCO}_3}{\text{CO}_2}$ ↓

ac. decomp. met.

ac. decomp. resp.

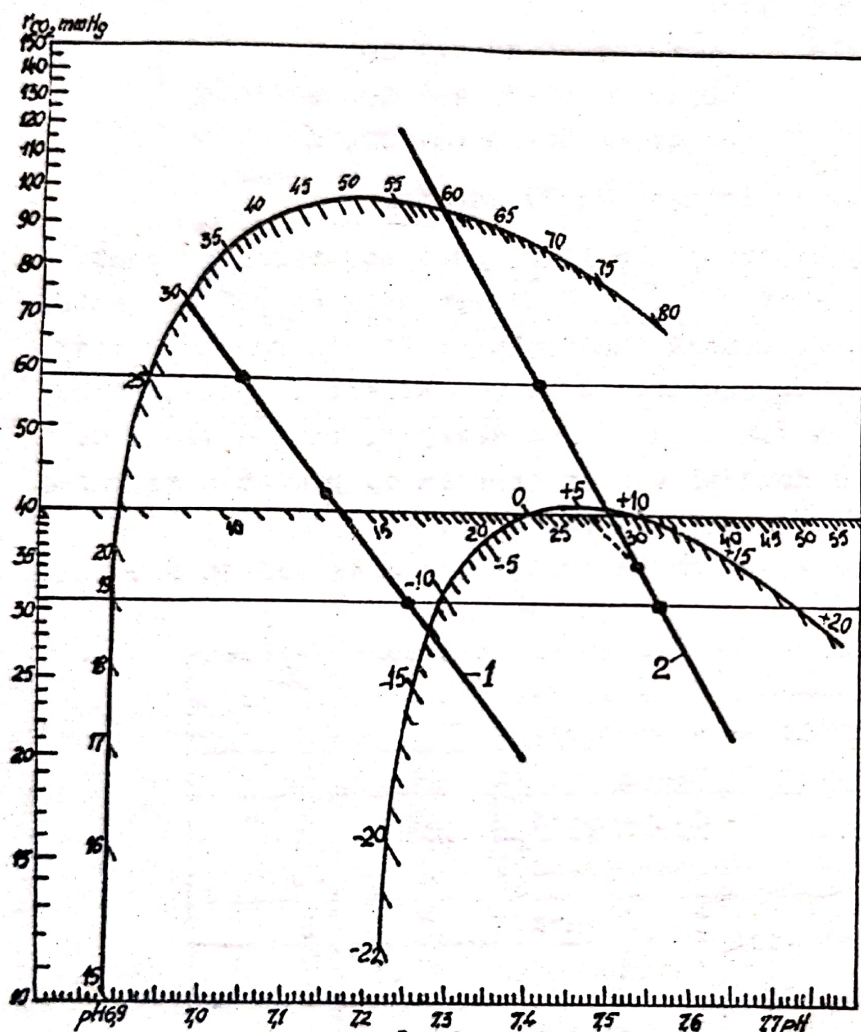
alc. decomp. met.

alc. decomp. resp. ↑ $\frac{\text{HCO}_3}{\text{CO}_2}$ ↓

3. Utilizarea microechipamentului Astrup, permite o apreciere rapidă și complexă a echilibrului acido-bazic. Aparatul furnizează valorile pH-ului real și ale presiunii parțiale a CO_2 în sângele de cercetat.

Datele obținute se înscriu pe nomograma lui Sigaard-Andersen.

sen (fig. 89) construită pe baza existenței unei relații logaritmice între valoarea pCO_2 și a pH-ului sanguin, în condițiile unei oxigenări complete a sîngelui de cercetat. De asemenea nomograma cuprinde curbe pentru aprecierea excesului de baze (BE), bicarbonatul standard (BS), bazele tampon (BB - buffer base).



Valerile acestor parametri se află în punctele în care dreapta ce exprimă corelația logaritmică dintre pCO_2 și pH, întretaie curbele respective de pe nomograma.

Fig 89. Acidoză (1) și alcaloză (2) metabolică decompensată

1. $pH_{act} = 7,15$	2. $pH_{act} = 7,53$
$pH_{st} = 7,17$	$pH_{st} = 7,50$
BB = $30 mEq/l$	BB = $60 mEq/l$
BE = $-12,5 mEq/l$	BE = $+7 mEq/l$
NBB = $42,5 mEq/l$	NBB = $53 mEq/l$
SB = $14 mEq/l$	SB = $30 mEq/l$
$pCO_2 = 42 mmHg$	$pCO_2 = 35 mmHg$
AB = $14 mEq/l$	AB = $28 mEq/l$
$CO_2 total = 15,26 mEq/l$	$CO_2 total = 29,05 mEq/l$

Prin diferite calcule se mai pot afla: bicarbonatul actual (AB) și CO_2 total care sînt factori combinați respiratori și metabolici.

În condițiile în care sîngele de cercetat nu este saturat în oxigen, la valorile aflate se aplică o corecție.

Aprecierea stării echilibrului acido-bazic se face întregind datele furnizate de diverse metode de explorare în contextul etiopatogenic și al fazei de evoluție a bolii.

Exemple :

Acidoze decompensate

	Etiologie	Mecanism	E x p l o r a r e					Ventilație pulmonară
			pH	BS	pCO ₂	EB	pH urinar	
Metabolice	Diabet zaharat Insuficiență renală	cîștig de acizi tari în LEC	↓	↓	↓	↓	↓	↑
	Diaree Acidoză tubulară renală	pierdere de HCO ₃ din LEC	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Respiratorii	Intoxicații barbiturice. Poliomielită Pneumonii grave Sindroame obstructive, etc.	Diminuarea ventilației alveolare	↓	↑	↑	↓	↓	↓

Alcaloze decompensate

	Etiologie	Mecanism	E x p l o r a r e					Ventilație pulmonară
			pH	BS	pCO ₂	EB	pH urinar	
Metabolice	Intoxicații cu alcaline	cîștig de HCO ₃ în LEC	↑	↑	N	↑	↑	N
	Vărsături cu suc gastric	pierdere de acid din LEC	↑	↑	N	↑	↑	N
Respiratorii	Intoxicații cu aspirină Encefalite Hipoxii	creșterea ventilației alveolare	↑	↓	↓	↑	↑	↑

Semnificația datelor furnizate de nomograma Siggaard-Andersen

- pHa (pH actual): este pH-ul obținut din sîngele bolnavului.
- pHst (pH standard): este pH-ul aceluiași sînge înregistrat în condiții standard (pCO_2 40 mm Hg și temperatură 37°).
- pCO_2 este indicatorul componentei respiratorii care intervine în determinarea echilibrului acido-bazic. Valori normale 40-45 mm Hg.

Valorile sînt crescute în acidoze respiratorii primitive (centrale sau periferice) sau secundare (reacție compensatorie la creșterea de bicarbonați plasmatici).

Scăderea pCO_2 apare în alcaloze respiratorii primitive (hiperventilații) sau secundare (scăderea bicarbonaților).

- BB (Buffer base, adică baze tampon) reprezintă suma concentrațiilor anienilor tampon din sînge (bicarbonat, proteinat, hemoglobinat, $HPO_4^{=}$) fiind dependentă de hemoglobină Hb. Valori normale 40-50 mEq/l.

Bazele tampon sînt un indicator bun al componentei metabolice. Ele cresc prin acumularea de baze (alcaloze metabolice) și scad prin acumulare de acizi (acidoze metabolice).

- BE (baze exces): reprezintă numărul de mEq de acid sau de bază necesari pentru a titra un litru de sînge pîna la pH 7,40 (la 37° și pCO_2 constantă la 40 mm Hg). Valori normale ± 2 mEq %. Acest parametru este un indicator al severității acidozei (valoare negativă) sau al alcalozei (valoare pozitivă).

- BS (bicarbonat standard): reprezintă valoarea bicarbonaților plasmatici, dacă nu ar interveni compensarea respiratorie. În acest scop, sîngele este adus la o pCO_2 de 40 mm Hg, saturație a Hb cu O_2 de 100 %, la 37° . Indică deci componenta metabolică a echilibrului acido-bazic; crește în alcalozele metabolice și scade în acidozele metabolice. Valori normale 20-24 mEq/l.

- Bazele tampon normale: reprezintă valoarea teoretică la care s-ar ridica bazele tampon, sînd nu există un deficit de baze. Valori normale 40-50 mEq/l.

Capitolul XV

FIZIOPATOLOGIA GLANDELOR ENDOCRINE

Alături de sistemul nervos central glandele cu secreție internă reprezintă un element esențial în mecanismul general de reglare a organismului.

Scopul lucrării este de a prezenta unele aspecte ale sindroamelor de hiper sau hipofuncție experimentală a glandelor endocrine precum și o serie de teste de explorare a acestora.

Lucrarea practică se va efectua pe animale normale, pe animale la care s-au realizat diverse tulburări experimentale, precum și pe material biologic provenit din clinica umană.

A. Modele experimentale

1. SINDROAME HIPOFIZARE EXPERIMENTALE

a) Hipofuncția antehipofizară

Hipofizectomia se poate practica pe un mare număr de specii animale fiind mai ușor de realizat la șobolani (vezi cap. tehnici chirurgicale). Ablazia hipofizei se face și la oameni în tratamentul cancerelor viscerale cu metastaze, efectele endocrinene fiind asemănătoare cu cele observate la animale.

Hipofizectomia făcută la animalul tânăr oprește creșterea osoasă care se însoțește și de o reducere a creșterii viscerale.

La nivelul celorlalte glande endocrine se notează insuficiența funcțională aproape totală a tiroidei și a cortexului suprarenal (zonele fasciculată și reticulată). Totodată zona glomerulară nu este modificată iar medulosuprarenala rămâne normală.

b) Hiperfuncția antehipofizară

Stările de hiperfuncție pot fi realizate prin injectarea în exces a tuturor hormonilor hipofizari izolați.

c) Diabet insipid experimental

Cu ajutorul unui aparat stereotaxic se pot produce leziuni hipotalamice limitate la nivelul tractului supraoptic hipofizar, însoțite de degenerescența nucleilor supraoptici. Aceste leziuni trebuie să atingă cel puțin 85 % din fibrele de origine supraoptică pentru ca să apară poliuria. Leziunile unilaterale sînt fără efect.

- În evoluția diabetului insipid experimental se pot remarca:
- o fază inițială de poliurie debutând a doua zi după intervenție;
 - o interfază când diureza scade și revine la normal în medie după a 7-a zi;
 - o a treia fază când reapare poliuria ce ar fi definitivă.

2. SINDROAME TIROIDIENE EXPERIMENTALE

a) Insuficiența tiroidiană

Se poate obține o insuficiență tiroidiană prin metode chirurgicale (tireoidectomie), chimice (prin methilthiouracil) sau prin radiații cu I_{131} .

b) Hiperfuncția tiroidiană

Poate fi obținută la animale prin administrarea de extracte tiroidiene sau de preparate hormonale pure.

Astfel la șobolani se poate obține o hipertiroidizare prin administrare de tiroxină în doză de 50 gama zilnic la un animal. O hipertiroidizare indirectă se poate obține și prin injectarea de TSH.

Simptomele hipertiroidizării apar relativ rapid. Modificările de comportament sînt constante. Se observa o stare de excitație.

c) Exoftalmii experimentale

Pot fi obținute prin excitația simpaticului cervical, prin injectarea de tiroxină asociată cu efedrină și mai ales prin injectia de TSH. În acest ultim caz s-a observat că extractele antehipofizare parțial purificate sînt mai exoftalmiante decît preparatele pure. Aceasta sugerează posibilitatea unei deosebiri între substanța exoftalmiantă și cea tirecostimulantă.

d) Tiroiditele experimentale

Pot fi obținute printr-o metodă descrisă de W i t e b s k y. Injectarea la iepure a unui broiat sau extract de corp tiroid de iepure amestecat cu adjuvant F r e u n d complet determină apariția de leziuni anatomice apropiate de acelea ale tiroiditei limfoide descrise de H a s h i m o t o. În ser apar anticorpi precipitanți și antitireoglobulinici. Leziuni anatomice identice pot fi obținute și într-un lob restant, dacă iepurele a primit în aceleași condiții injectii dintr-un extract provenit de la celălalt lob; e vorba deci de un proces de autoimunizare.

3. Sindroame paratiroidiene experimentale

a) Insuficiența paratiroidiană

Numărul și locul paratiroidelor variază de la o specie animală la alta (cîinele 4, șobolanul 2, iepurele 2 interne + 2 externe). Bogăția simptomelor și rapiditatea de evoluție a sindromului nervos care urmează paratiroidectomiei sînt de asemeni variabile. Moartea animalelor se produce rapid, uneori în mai puțin de 24 ore.

Insuficiența paratiroidiană acută se observă în forma sa tipică la cîine; la aproximativ 48 de ore după intervenție apar modificările de comportament, însoțite de contractură discretă dar difuză. Apar apoi semne musculare care predomină la nivelul fibrelor musculare a masticatorilor, a limbii, a teritoriului scapular. Contractiile tonice susținute, asemănătoare celor, din criza de tetanie umană, sînt mai rare. Se pot vedea uneori atitudini de opisthotonus. Apar frecvent fenomene paretice, prurit intens, ce traduc existența tulburărilor sensitive. Evoluția se face către moarte în 2-20 zile, într-o stare de cașexie favorizată de tulburările de masticatie și deglutiție.

Insuficiența paratiroidiană cronică se poate realiza la cîine și la iepure după paratiroidectomie parțială. Ea se observă mai ales la șobolanul de laborator. Accidentele nervoase lipsesc sau se prezintă numai sub forma fibrilațiilor musculare. Slăbirea este progresivă și paralelă cu anorexia și tulburările digestive. Tulburările trofice sînt foarte marcate: ulcerații cutanate, căderea părului, alterări dentare; cataracta este inconstantă și pare să depindă de regimul alimentar.

Sindromul biochimic se caracterizează prin hipocalcemie, hiperfosfatemie, hipofosfaturie, hipocalciurie.

Se consideră că hormonul paratiroidian prin acțiunea asupra metabolismului fosfocalcio ar putea explica toate simptomele din insuficiența paratiroidiană clinică și experimentală. S-a dovedit că în producerea crizelor de tetanie rolul principal revine tulburărilor activității neuronului motor periferic.

b) Hiperfuncția paratiroidiană

Experimental modificările hiperparatiroidiene au putut fi realizate odată cu obținerea extractelor paratiroidieni.

Injectarea lor repetată și în doze mari provoacă un tablou de hiperparatiroidie acută, a căror simptome legate de hipercalcemia acută sînt:

- tulburări digestive : anorexie, vomismente și diaree, uneori sanguinolente ;

- tulburări renale : tablou de insuficiență renală acută prin degenerescență și necroză tubulară;

- tulburări cardiovasculare : în faza înaintată, colaps;

- tulburări nervoase : agitație, hipotonie și comă.

Injectarea repetată și în doze reduse poate reproduce tabloul osteitei fibroase, afecțiune descrisă în 1901 de **R e c k l i n g h a u s e n** la om.

Sindromul biochimic este caracterizat prin hipercalcemie și hipofosfatemie.

Tulburările renale sînt de un interes deosebit, căci de multe ori hiperparatiroidiile umane îmbracă o simptomatologie renală dominantă. Leziunile renale sînt de aspect degenerativ și afectează în special tubii ; rinichii sînt incapabili de a concentra urina. Rapid apar depozite calcice, inițial la nivelul epitelului tubular, dar apoi și la nivelul glomerulilor, a țesutului interstițial, a vaselor.

4. Sindroame corticosuprarenale experimentale

a) Insuficiența suprarenală

Suprarenalectomia bilaterală este rapid mortală la majoritatea mamiferelor. De aceea pentru a diminua mortalitatea operației este preferabil a interveni în doi timpi.

Totodată șobolanul alb și șoarecele sînt relativ rezistenți și suprarenalectomia poate fi efectuată într-un timp, supraviețuirea fiind asigurată dacă se adaugă în apa de băut clorură de sodiu.

Insuficiența de suprarenală experimentală are obişnuit o evoluție rapidă cu un aspect simptomatic și biologic analog celui din insuficiența suprarenală acută umană.

Modificările metabolice și hidroelectrolitice sînt caracteristice;

- hemoconcentrație, hiperproteinemie, creșterea hematocritului;
- perturbări electrolitice, hiponatremie, hiperkalemie, scăderea bicarbonaților, acidoză;
- creșterea ureei sanguine și a azotatului neprotidic din ser.

La animalul suprarenalectomizat se mai observă tulburări ale metabolismului glucidic manifestate prin tendință la hipoglicemie în caz de post și o creștere a sensibilității la insulină.

Se observă de asemeni reducerea eliminării urinare de azot, datorită diminuării catabolismului azotat, legat de lipsa glicocorticoizilor.

b) Sindroamele de hipercorticism

Pot fi realizate prin injectarea separată a tuturor celor trei grupe hormonale: mineralocorticoizi, glicocorticoizi, androgeni.

- Injectia de aldosteron la animalul normal provoacă retenția de sodiu și eliminarea urinară de potasiu. Injecțiile repetate provoacă aceste modificări doar în primele zile și nu se ajunge la edeme. Se produce o poliurie rezistentă la ADH. Administrat în doze mari și chiar după nefrectomie unilaterală prealabilă, aldosteronul nu provoacă hipertensiune arterială. Din contra, aceasta poate fi ușor obținută prin injecții de dezoxicorticosteron la șobolan.

- Injectia de cortisol provoacă la animal creșterea azoturiei cu negativarea bilanțului azotat, datorită creșterii catabolismului și reducerii anabolismului proteinelor. Se observă apariția unei glicozurii rezistentă la insulină. La animalul parțial pancreatectomizat se poate provoca chiar instalarea unui diabet definitiv. Injecții în doze mari, glicocorticoizii provoacă o slăbire rapidă prin intensificarea catabolismului proteic și ulcere gastrice, care determină în scurt timp moartea animalelor.

- Sindroame testiculare experimentale

Sindromul de castrare experimentală

La animalul tânăr castrarea împiedică maturarea organelor genitale accesorii care își păstrează aspectul juvenil.

La animalul adult, castrarea provoacă modificări localizate la nivelul organelor genitale accesorii.

Sindroame de insuficiență ovariană

Ovariectomia provoacă modificări cu atât mai manifeste cu cât animalul este mai tânăr. Făcută înainte de pubertate, castrarea împiedică maturarea organelor sexuale secundare; se observă de asemenea o întârziere în sudura cartilagiilor epifizare permițând o creștere osoasă prelungită.

Spre deosebire de androgeni, estrogenii nu joacă nici un rol în diferențierea sexuală; absența gonadelor în timpul perioadelor fetale produce o diferențiere de tip feminin a organelor sexuale.

După pubertate castrarea provoacă dispariția modificărilor ciclice care constituie ciclul oestral la mamiferele inferioare sau ciclul menstrual la femei.

B. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A GLANDELOR ENDOCRINE

Dată fiind complexitatea proceselor de reglare și strînsele corelații dintre glandele endocrine este lesne de înțeles că un mare număr din probele funcționale ale acestora nu pot avea un caracter de specificitate pentru tulburarea unei singure glande, adesea o probă neputînd indica decît o modificare patologică în cadrul întregului sistem.

Ca și examenele funcționale ale altor aparate probele funcționale ale glandelor endocrine, trebuiesc privite întotdeauna ca un element ajutător în stabilirea unui diagnostic de certitudine dar niciodată ca un factor decisiv, de diagnostic de sine stătător.

Tulburările activității glandelor endocrine duc la tulburări clinice de hiper și hipofuncție. Pentru explorarea acestor tulburări se utilizează metode chimice și biologice.

EXPLORAREA HIPOFIZEI

Hipofiza, cuprinsă din punct de vedere funcțional în complexul hipotalamo-hipofizar deține un rol important în echilibrul endocrin.

Hipofiza anterioară elaborează o serie de hormoni din care unii își exercită acțiunea (hormoni tropi hipofizari) prin intermediul altor glande endocrine și anume: ACTH, TSH, FSH, LH sau ICSH și LTH.

Acești trei hormoni : FSH, LH și LTH numiți încă gonade-

↑
Prolactina

stimuline acționează asupra funcției gonadice.

Un singur hormon, cel de creștere, numit încă hormon somatotrop - STH - sau somatostimulină, este singurul dintre stimulinele hipofizare care are o acțiune metabolică directă fără intermediul unei glande periferice.

Aprecierea funcțională a hipofizei anterioare se poate face indirect prin explorarea funcțională a glandelor stimulate de hormoni tropi hipofizari și direct prin dozări ale hormonilor hipofizari (fig. 90).

Funcția somatotropă se apreciază prin :

Dozare P anorganic în ser (valorile scad. variind și

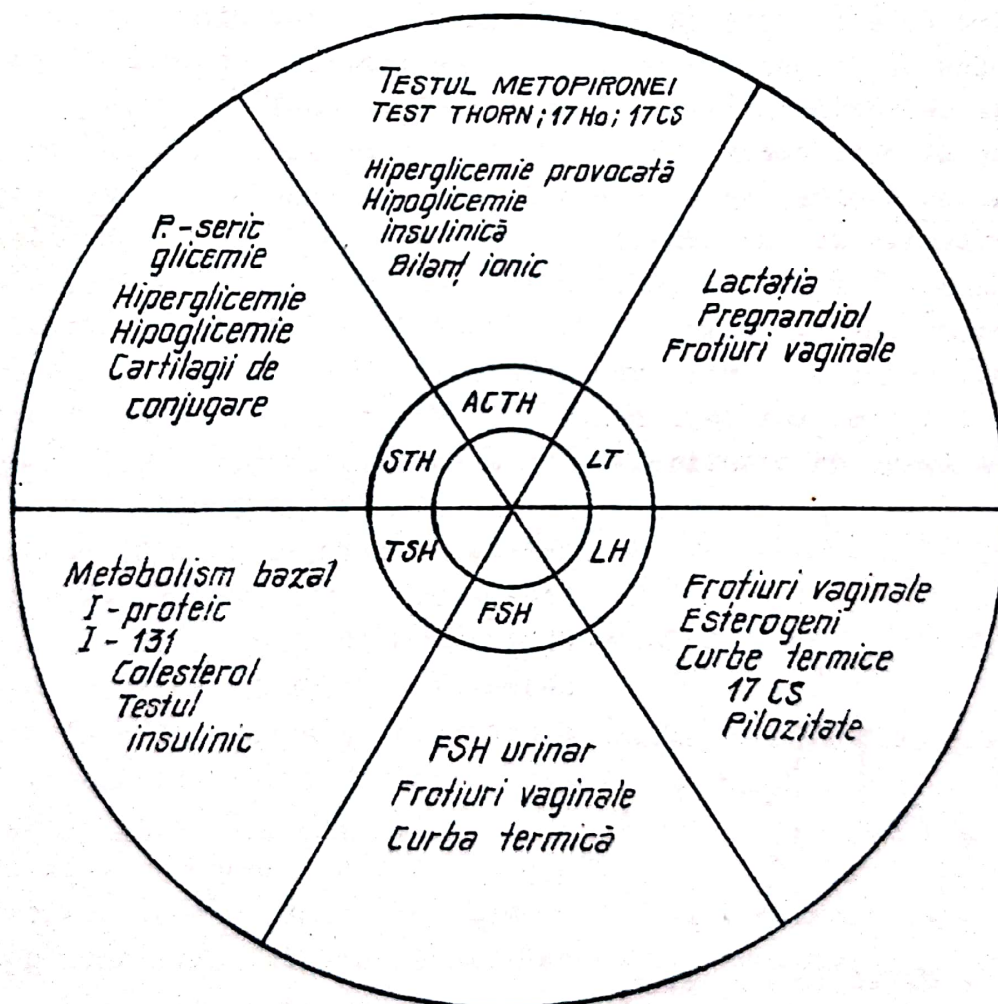


fig. 90 - Hipofizograma

cu activitatea hormonului somatotrop);

Cercetarea radiologică a cartilagiilor de creștere (în hipopituitarism - osificare întârziată, în hiperpituitarism - osificare precoce).

Funcția tireotropă se apreciază cu ajutorul testelor de explorare tiroidiană.

Funcția corticotropă se apreciază prin hiperglicemia provocată (hiposecreția de ACTH crește toleranța de glucoză și scade curba hiperglicemiei provocate; hipersecreția de ACTH acționează invers).

Proba la metopiron (SU 4885)

Prin această probă se explorează teoretic capacitatea hipofizară de a secreta ACTH. Metopyrona are proprietatea de a reduce pînă la dispariție biosinteza de cortizol (compus F) prin inhibarea beta-hidroxilazei. Cortexul suprarenal va secreta atunci un steroid vecin cortizolului însă nehidrolizat în poziția 11, adică compusul S. Acest steroid nu posedă decît o redușă acțiune inhibitorie asupra secreției hipofizare de ACTH, iar metaboliții săi urinari sînt dozați prin metodele obișnuite de dozare a 17-hidrocorticoizilor. Ne mai fiind inhibată de cortizolul circulant, secreția corticotropă va crește provocînd o stimulare excesivă a cortexului suprarenal prin eliminarea unei cantități mărite de 17-hidroxicorticoizi (în acest caz compusul S) (fig. 91).

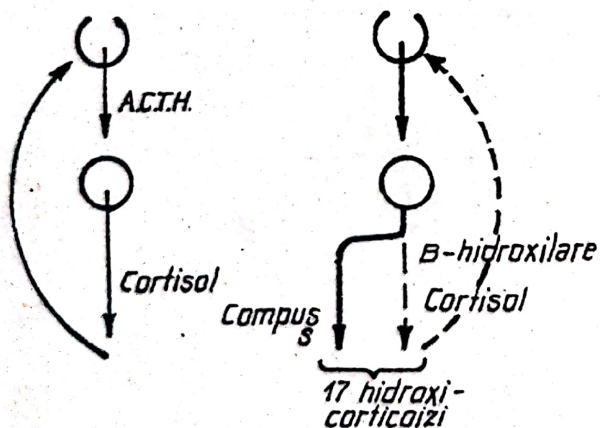


Fig. 91. - Proba la metopyron

Lipsa acestui hormon face să apară sindromul de diabet insipid.

Studiul activității antidiuretice a unui ser provenit

Dacă după ingestia sau injecția de metopyron nu se produce creșterea 17-OH, rezultă că antehipofiza e incapabilă de a crește secreția de ACTH la stimulul său fiziologic care este nivelul scăzut al cortizolului circulant.

Hipotalamusul și hipofiza posterioară sau neurohipofiza joacă un rol important în reglarea metabolismului hidric, prin intermediul hormonului antidiuretic (ADH).

de la un subiect presupus cu diabet insipid se poate face pe șobolani supuși unei încărcări hidrice maxime care blocând secreția endogenă permite evidențierea numai a ADH-ului din serul de cercetat.

EXPLORAREA HIPOFIZEI POSTERIOARE

În clinică explorarea este indicată în primul rând în sindroamele poliuro-polidipsice și secundar în sindroamele de hipersecreție a ADH recunoscute mai recent.

A. Explorarea unui sindrom poliuro-polidipsic

Probele urmăresc a diferenția un diabet insipid adevărat datorit lipsei de ADH, de un diabet insipid nefrogen datorit insensibilității tubului renal la acțiunea ADH.

1. Studiul sensibilității tubului renal la ADH

Proba permite diferența menționată mai sus.

Se injectează un extract posthipofizar sau lizinasopresină (ADH sintetic) în doză de 5-10 unități fie intramuscular fie în perfuzie venoasă. Se asigură o hidratare corectă și constantă; se măsoară volumul, densitatea și osmolaritatea urinelor recoltate din 30 în 30'.

Răspunsul este normal în diabetul insipid adevărat; este negativ în diabetul insipid nefrogen; este diminuat în insuficiența renală globală.

B. Explorarea unui sindrom de hipersecreție a hormonului antidiuretic

1. Proba de frenare a secreției de ADH prin încărcare hidrică

Un adult ingeră apă 10 ml/kg în 30' sau se face o perfuzie cu soluție glucozată izotonică. La subiectul normal se produce o creștere a diurezei cu peste 60 % din aportul hidric și cu scăderea densității urinare la mai puțin de 1005. În caz de hipersecreție de ADH se accentuează simptomatologia clinică de hiperhidratare și a tulburărilor biologice, situație nu lipsită de anumite pericole.

2. Proba la etanol

Ingestia a 50 g alcool în 700 ml apă provoacă în mod normal

o creștere a diurezei cu diluarea urinelor datorită scăderii secreției posthipofizare. Răspunsul este normal când hipersecreția de ADH este de origine hipofizară, dar lipsește când substanța anti-diuretică este secretată de o tumoră.

EXPLORAREA FUNCTIONALA A TIROIDEI

Investigațiile paraclinice urmăresc a ajuta diagnosticul: unei hipertiroidii sau hipotiroidii, sau a unei tumori tiroidiene.

Explorarea funcțională a unei hipertiroidii sau hipotiroidii

1. Aprecierea impregnării tisulare în hormoni tiroidieni

a) Metabolismul bazal (M.B.) rămîne, atunci cînd e făcut în condiții bune, cel mai bun test indirect al funcției tiroidiene. Se apreciază prin determinarea consumului de oxigen într-o anumită perioadă de timp, de către un organism pe nemîncate și care se află în repaus deplin fizic și psihic.

Consumul de oxigen este raportat la suprafața corporală și MB se exprimă în procente față de normal. Pentru țara noastră valorile fiziologice ar fi cuprinse între -5 și +15 %.

MB este crescut în hipertiroidie și scăzut în hipotirodie. Poate crește și în lipsa hipertiroidiei; tulburări nervoase, tremurături, anxietate, modificarea schimburilor gazoase în cursul afecțiunilor circulatorii sau respiratorii, febră, perioada menstruală, sarcină, acromegalie, feocromocitom. Poate scădea în lipsa unei hipotiroidii; la marii denutriți, în cazul unor importante modificări ale suprafeței corporale față de normal (obezități, mari-le amputații).

Explorarea MB se face în anumite condiții de pregătire a subiectului și anume:

- proba se face dimineața; pacientul să fie nemîncat de 12-14 ore;
- cu 1-3 zile înainte - alimentație lipsită de proteine;
- cu 12-14 ore înainte nu va lua nici un medicament cu acțiune asupra sistemului nervos sau a tubului digestiv (purgative);
- va sta în repaus deplin fizic și psihic (cel puțin 30')
- în cameră înainte de efectuarea probei;
- temperatura camerei trebuie să fie cuprinsă în zona

de confort termic ($16-20^{\circ}\text{C}$);

- subiectul să nu fie febril, să nu fumeze în dimineața respectivă și să nu fi consumat alcool.

Pacientele trebuie să fie înainte cu 4-5 zile sau după 3 zile de la ciclul menstrual.

Sînt utile cîteva încercări prealabile de acomodare a pacientului, după care, prin excluderea respirației nazale (cu ajutorul unei pense), subiectul se conectează la aparat, pentru un timp determinat (6 sau 10').

Există mai multe tipuri de aparate pentru determinarea MB permițînd măsurarea atît a CO_2 eliminat cît și a oxigenului inspirat.

Obişnuit se utilizează aparate de tip K r o g h care permit numai determinarea consumului de oxigen, CO_2 eliminat fiind fixat de către calcea sedată sau hidroxidul de potasiu care se află în aparat.

Calculul. Se face ținînd cont de caracteristicile aparatului. Se calculează volumul (în litri) de oxigen consumat prin măsurarea distanței între linia 0 și nivelul de deplasare a peniței aparatului (fig. 92).

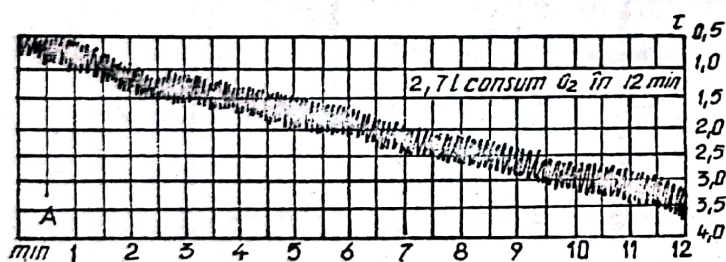
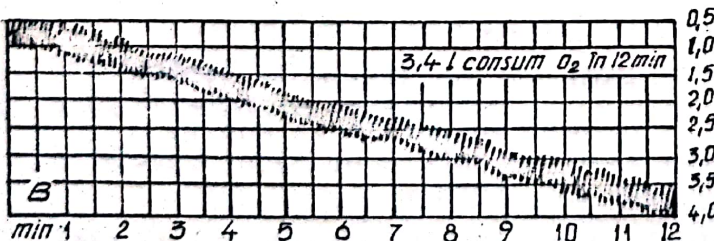


Fig. 92

Curba metabolismului unui subiect sănătos (metabolism bazal + 3,6 %) și într-un caz de boală Basedow (metabolism bazal + 48,7 %).

- A. femeie, 45 ani, 64,2 kg, 1,58 m, 1,56 mp suprafață. Metabolism ideal 36 cal/oră/mp.; metabolism real: 37,3 cal/oră/mp.
- B. femeie, 58 ani, 53,5 kg, 1,56 m, 1,41 mp suprafață; metabolism ideal 35 cal/oră/mp. metabolism real: 52 cal/oră/mp.



Acest volum se reduce la STPD (0° , 760 mm Hg, siccitate completă) prin aplicarea factorilor de corecție corespunzători care pot fi reduși la coeficientul de 0,9.

$$\text{cît respirator} = \frac{\text{CO}_2 \text{ exp}}{\text{O}_2 \text{ insp.}}$$

- 325 -

- Valoarea obținută se înmulțește cu 4,825 care reprezintă echivalentul caloric al unui litru de oxigen în condițiile unui cît respirator mediu de 0,82.

Rezultatul obținut se raportează pentru 60 de minute și la mp de suprafață corporală (raportul dintre greutate și înălțime (fig. 93 94).

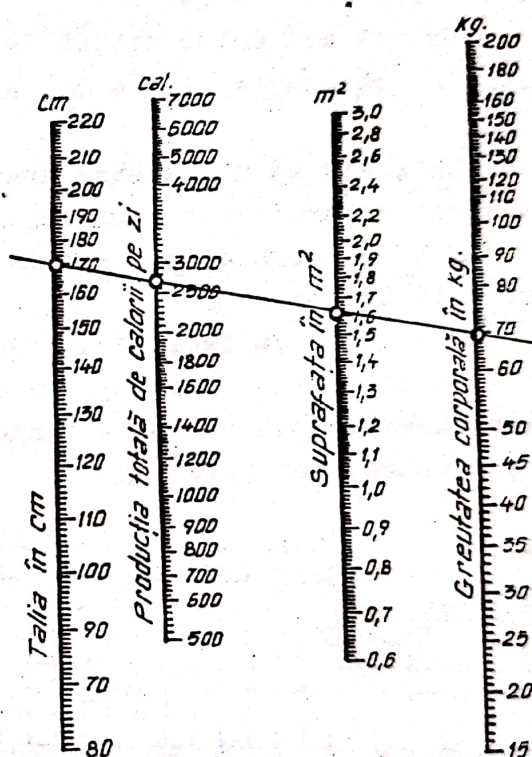
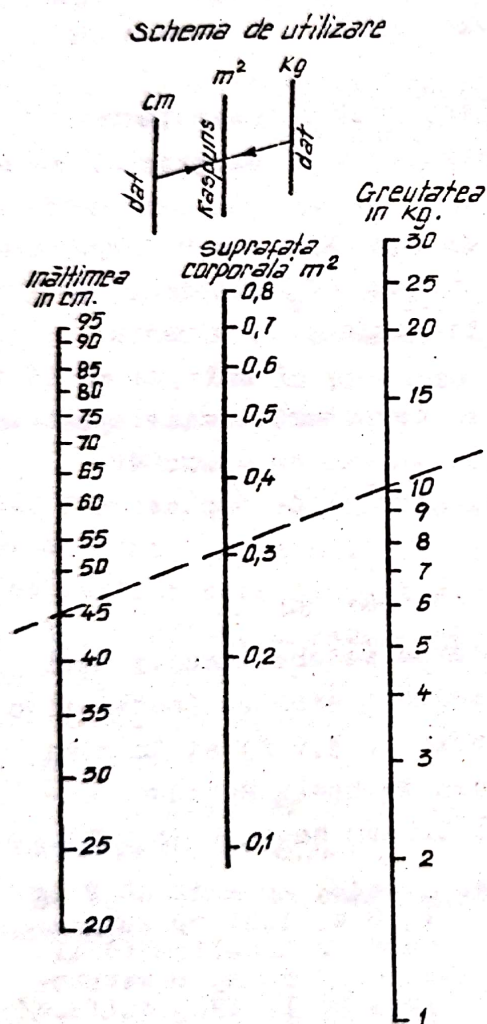


Fig. 94. - Nomograma pentru calcularea suprafeței corporale la adulți (după Boothby și Sandiford).

Fig. 93 - Nomograma pentru determinarea suprafeței corporale la copii.

- Valoarea aflată se compară cu valoarea medie standard care se obține din tabele speciale (tabel XXVI) ținându-se cont

de sex și vîrstă.

- Rezultatul se exprimă în procentul de abatere față de valoarea standard (vezi tabelul XXVI).

TABEL XXVI

Valoarea calorică standard pe m.p. și pe oră

Vîrsta în ani	bărbați	femei
3 - 9	54	54
10 - 11	51,5	50
12 - 13	50	46,5
14 - 15	46	43
16 - 17	43	40
18 - 19	41	38
20 - 29	39,5	37
30 - 39	39,5	36,36,5
40 - 49	38,5	36
50 - 59	37,5	35
60 - 69	36,5	34
70 - 80	35,5	33

Calculul MB- abateri de la normal %

$$\frac{(\text{calorii calculate/mp/oră} - \text{calorii normale /mp/oră}) \times 100}{\text{calorii normale /mp/oră}}$$

În cadrul lucrării practice se va calcula :

1. MB efectuat la pacienți cu diferite afecțiuni ;
2. MB efectuat la animale normale, hipertiroidizate prin administrare de tiroxină (50 gama/animal) sau hipotiroidizate prin administrare de metiltiouracil (10 mg) 100 g gr corp timp de 10-14 zile premergătoare lucrării practice).

MB la animale mici se determină cu aparatul tip N.P.C. care se bazează pe calorimetria indirectă după modelul aparatelor cu circuit închis (fig. 107). Determinarea MB la animale se face respectînd aceleași condiții care se cer efectuării acestui examen la om. Animalul va trebui să fie nemîncat de 12 ore, iar în prealabil i se va asigura o alimentație adecvată, o temperatură externă

de peste 22°C, repaus muscular etc.

Se recomandă ca determinarea MB să se facă la o temperatură a camerei de 26-28°C, animalul fiind plasat în cușcă și în exicator cu 20-30' înainte de începerea probei propriu-zise pentru a obține o liniște fizică cât mai mare. În general se cronometrează timpul necesar consumării a 5 cmc de oxigen, efectuându-se astfel 5-6 determinări. Se face apoi o medie a timpului necesar pentru consumul a 5 cmc oxigen care vor servi pentru calculul consumului de oxigen/oră. Pentru calcularea MB sînt necesare următoarele date :

- 1- greutatea animalului înainte și după efectuarea probei. Se face o medie a greutății după care conform tabelului XXVII, se află suprafața corporală a animalului ;
- 2- temperatura camerei exicatorului, ținîndu-se cont la calcul în cazul că sînt diferențe mari de temperatură, de coeficientul de dilatare a gazului ;
- 3- presiunea atmosferică ;
- 4- cantitatea de oxigen consumată se poate afla fie notînd timpul în care s-a consumat o cantitate fixă de oxigen (5-10-20 cc oxigen), fie notîndu-se cantitatea de oxigen consumată într-un minut.

Exemplu de calculare a metabolismului bazal:

- greutatea medie a animalului 152 g, ceea ce conform tabelului corespunde unei suprafețe corporale de 263 cmp.;

- consumul de oxigen e de 5 cmp în 81 secunde, adică 3,70 cmp într-un minut.

- Temperatura camerei de determinare 24°C, iar presiunea atmosferică 752 mm Hg ceea ce redus la STPD ne dă un factor de corecție de 0,909.

Consumul de oxigen corectat este :

$$0,909 \times 3,70 = 3,36 \text{ cmc/minut.}$$

- Valoarea consumului de oxigen/oră:

$$3,36 \times 60 = 201,6 \text{ cmp O}_2/\text{oră}$$

TABEL XXVII

Suprafața corporală la animale mici (după Negoiescu, Petrescu, Cocu) calculată după formula lui Mehl:

$$S = K \sqrt[3]{\frac{g^2}{g^2}} \text{ pentru șobolani și cobai}$$

Greutatea (g)	Suprafața (cm ²)		Greutatea (g)	Suprafața (cm ²)	
	șobolan	cobai		șobolan	cobai
50	125		230	341	320
60	140		240	350	330
70	157		250	362	340
80	170		260		350
90	185		270		359
100	200	184	280		365
110	210	197	290		372
120	220	208	300		380
130	234	220	310		390
140	248	230	320		400
150	260	340	330		410
160	270	250	340		418
170	280	262	350		428
180	290	271	360		435
190	300	281	370		440
200	312	291	380		450
210	322	301	390		460
220	332	311	400		468

k- pentru șobolan = 9,1

k- pentru cobai = 8,5

g- greutatea în grame a animalului.

- Considerând coeficientul mediu respirator de 0,82 rezultă că pentru 1 litru de oxigen corespunde 4,8 calorii ceea ce în exemplu dat va fi :

$$4,8 \times 0,2016 = 0,968 \text{ calorii/oră}$$

Raportându-se la suprafața animalului :

$$MB = \frac{0,968 \text{ cal/oră}}{0,0263 \text{ cm}^2} = 36,8 \text{ cal/mp/oră}$$

Din datele lui Negoiescu, Petrescu și Cocu, rezultă că pentru șobolani valorile normale sînt cuprinse între 39,5 - 42 cal/mp/oră, iar pentru cobai ele variază între 42-45 cal/mp/oră.

b) Dozarea colesterolului total (teoretic scăzut în hipertiroidie, crește în hipotiroidie) este un test destul de mediocru la adult. Dimpotrică apare foarte util la copil pentru a urmări evoluția unei hipotiroidii sub influența tratamentului.

c) Reflexograma Achileiană constă în înregistrarea electrică a răspunsului muscular după lovirea tendonului lui Achile. Durata totală a răspunsului (contracție, apoi decontracție) este cuprinsă normal între 240-360 milisecunde. Scade în hipertiroidie, crește în hipotiroidie. Metoda este simplă, poate fi utilizată și la copil și nu este influențată de diverși factori ce fac dificilă determinarea M.B.

Reflexograma Achileiană se modifică însă în orice afecțiune musculară.

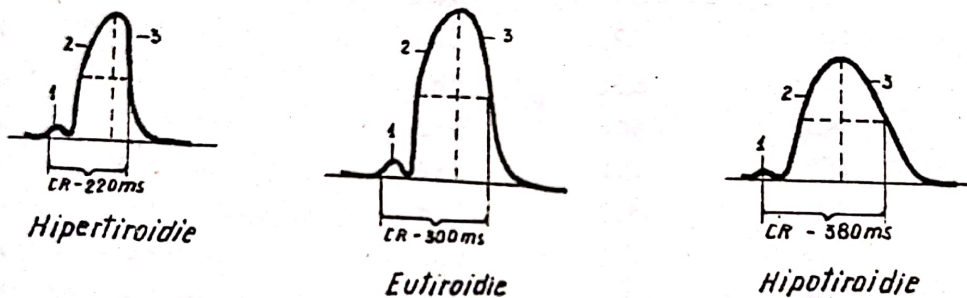


Fig.95 - Reflexograma Achileiană

1- vibrarea piciorului lovit de ciocan.

2- panta ascendentă a contracției musculare

3- panta descendentă a contracției musculare

CR - durata în milisecunde

Viteza de înregistrare - 50 mm/s

2 Studiul metabolismului iodului

Poate oferi date foarte valoroase privind funcția tiroidiană. Se pot determina ;

- iodemia totală care la normal variază între 10-20 micrograme la 100 ml plasmă; valorile cresc în hipertiroidie și scad în hipotiroidie;

- iodul proteic (PBI - protein bound iodine) de la nivelul plasmelor a cărei valori normale sînt de 4-8 micrograme la 100 ml; crește foarte mult în hipertiroidie și scade pînă la dispariție în hipotiroidie.

parathormon excess - hiper Ca⁺⁺ mic

- 330 -

- Iodocaptarea și scintigrafia.

Se administrează per os I^{131} în doze de 10-30 microcurie. Se determină radioactivitatea glandei la 2, 6, 24 și uneori la 48 ore. Determinarea fixării tiroidiene a I^{131} la un moment dat reprezintă diferențe dintre iodul fixat de corpul tiroid și iodul secretat sub forma iodului hormonal. La eutiroidieni retenția este de 10-40 % în primele 24 ore. La hipertiroidieni retenția crește la 50 - 100 % în 24 ore; poate fi mai crescută la 6 ore decât la 24 ore. La hipotiroidieni fixarea scade sub 10 % și poate chiar să lipsească în întregime.

Explorarea unei tumori tiroidiene se face prin scintigrafie.

EXPLORAREA FUNCTIONALA A PARATIROIDELOR

Paratiroidele contribuie la menținerea homeostaziei prin reglarea metabolismului fosfocalcic.

Constatarea unei hipocalcemii presupune existența unei insuficiențe primitive a funcției paratiroidiene sau că o hipocalcemie de altă cauză este incomplet compensată de o hipersecreție paratiroidiană reacțională. Recent s-a evidențiat și existența unui hormon hipocalcemiant, tirocalcitonina, secretat de glanda tiroidă.

Constatarea unei hipercalcemii presupune existența unei hiperfuncții primitive paratiroidiene dar pot fi și alte cauze de hipercalcemie cum e de exemplu o osteoliză.

I. Cercetarea metabolismului fosfocalcic poate fi efectuată prin următoarele examene biochimice : calcemia, magnezemia, fosfate-mia, calciuria, fosfaturia.

Calciuria poate fi apreciată calitativ prin tehnica testului Sulkovitch și cantitativ prin dozare chimică.

S-a constatat că între valorile calcemiei și eliminarea calciului în urină există un anumit paralelism. Datorită filtrului glomerular în urină va apare numai fracțiunea ultrafiltrabilă a calciului. S-a observat că acesta are un anumit prag de eliminare renală care este atins la o calcemie totală de aproximativ 70 mg %e. Sub aceste valori, calciul în urină tinde să scadă până la dispariția sa totală.

În condiții normale, calciuria în 24 ore este cuprinsă între 100 și 200 mg și reprezintă aproximativ 10-15 % din calciul ingerat. Crește în cursul hipercalcemiilor și în hiperfuncția para-

tiroidiană și scade în cursul hipocalcemiilor.

Testul Sulkovitch - tehnica. Se recoltează urina din 24 ore sau cel puțin cea de noapte, adică eliminarea între orele 20-8 dimineața. Este necesar ca înainte cu 1-2 zile înainte de efectuarea probei bolnavul să nu consume lapte sau derivatele sale și nici preparate de calciu.

Reacția se bazează pe principiul că în mediul acid calciul eliminat este precipitat sub formă de oxalat de calciu. Proba se efectuează prin adăugarea la 5 ml urină, a 4 picături din soluția Sulkovitch care se compune din :

- acid oxalic 2,5 g
- oxalat de amoniu 2,5 g
- acid acetic glacial 5,0 g
- apă distilată ad.150 g

Rezultate:-lipsa precipitatului (nici o tulburare) = calcicurie redusă sau chiar nulă; calcemia foarte scăzută (sub 7-8 mg %) aproape de pragul de eliminare renal (insuficiență paratiroidiană);

- precipitat de densitate medie (tulburare ușoară) = calcicurie medie; calcemia normală;

- precipitat foarte abundent (tulburare intensă lactescentă) = hipercalcicurie; specific pentru hipercalcemia. (E necesară fierberea probei pentru a vedea dacă tulburarea nu se datorește uraților sau albuminei).

Explorarea excitabilității neuromusculare

Poate fi efectuată prin urmărirea de semne clinice sau prin examene electrice. Sînt utile în special în cazurile de hipofuncție paratiroidiană.

1. Probe clinice

a) Semnul Chvostek. Se pune în evidență prin percuția trunchiului nervului facial în dreptul punctului de emergență (Foramen-styloideum), sau imediat în fața articulației tempore-mandibulare.

Prezintă mai multe grade;

Gradul I. Se observă o contracție rapidă și marcată a celor trei zone musculare inervate de nervul facial (orală, nazală și facială). Este singurul semn care poate fi considerat patognomonic.

Gradul II. Se observă o contracție limitată la regiunea oro-nazală; are o semnificație limitată.

Gradul III. Se constată numai contractia buzei superioare ceea ce poate fi observat și la persoanele cu o mare labilitate vegetativă.

b) Semnul T r o u s s e a u. Cu ajutorul aparatului de tensiune fixat la braț se exercită o presiune superioară tensiunii arteriale sistolice (dispare pulsul radial) timp de 4 minute. Proba este pozitivă când apare o contractie tetaniformă a musculaturii carpiene cu poziția tipică de "mină de mamoș". Contractiile tetaniforme se pot produce și prin același procedeu și la nivelul musculaturii gambei și a piciorului. Dacă totuși proba este negativă deși se presupune o tetanie latentă aceasta se poate repeta în condițiile unei prealabile hiperventilații forțate (55-60 respirații/minut) sau a administrării cu 1-2 ore înainte de probă a 10-20 g bicarbonat de sodiu.

În caz de tetanie, apare după 1-2 minute o contractie musculară a membrului comprimat anterior. Uneori reacția tetanică declanșată este foarte intensă și nu lipsită de pericole. Se recomandă să fie pregătită întotdeauna o soluție de calciu 20 % pentru injecție intravenoasă.

Tulburările provocate de hiperventilație pot retroceda foarte rapid, dacă bolnavul își reține cât mai mult respirația.

Examenele electrice

a) Proba stimulării galvanice. S-a constatat că în hiperparatiroidie există o hiperexcitabilitate neuromusculară ceea ce face ca pragul de excitabilitate galvanică să fie scăzut. Dacă în mod normal se obține o contractie musculară utilizând un curent de închidere la polul negativ de 2,5 miliamperi - sau mai mare - în tetanie sau spasmofilie contractia se produce cu un curent mai mic de 1 miliamper (semnul lui E r b).

În hiperparatiroidie se constată dimpotrivă o scădere a excitabilității neuromusculare.

Această metodă de explorare s-a dovedit insuficientă și actualmente se determină pe lângă intensitate și timpul necesar unui curent pentru a fi eficient.

b) Determinarea cronaxiei. Se efectuează cu ajutorul unui cronaximetru, după instrucțiunile anexate aparatului.

Cronaxia este timpul minim necesar pentru a provoca o contracție musculară; se exprimă în milimi de secundă (ms) și în mod normal nu este mai mare de 0,77 ms la nici un mușchi.

In caz de tetanie latentă se constată o creștere importantă a cronaxiei, a cărei valori sînt de peste 0,9 ms pînă la 3,5 ms. Creșterea cronaxiei este la rîndul ei legată de scăderea reobazei.

Aceste modificări sînt îndeosebi mai evidente la mușchii interosoși ai mîinii. Cronaxia mai este crescută în neirită și în uremie.

In hiperfuncția paratiroidiană, cronaxia este mult scăzută atît pentru mușchi cît și pentru nervi.

In cursul hipoparatiroidismului mai pot fi efectuate și alte explorări electrice. Dintre acestea se pot aminti ecg, eeg, și mai ales electromiografia.

Trebuie însă de reținut că toate modificările descrise țin de hiperexcitabilitate neuromusculară și de sindromul tetanic în general, indiferent de etiologia sa. Rezultă deci că ele nu sînt specifice numai tulburărilor paratiroidiene.

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A GLANDELOR SUPRARENALE

Explorarea funcțională a glandelor suprarenale (SR) a devenit o necesitate curentă, fiind practică în majoritatea clinicilor indiferent de specialitatea lor.

Suprarenala reunește două organe endocrine care sînt distincte din punct de vedere embriologic, morfologic și funcțional.

In interiorul glandei se găsește medulara suprarenală cromafină. Celulele cromafine (feocrome) asemănătoare celor din medulară se găsesc răspîndite în tot organismul reprezentînd așa numitul sistem adrenalinic. In exterior se află corticala suprarenală care reprezintă aproximativ 80 % din întreaga glandă. Este bogată în lipide și vitamină C și prezintă trei zone diferite : glomerulară, fasciculată și reticulată.

Medulara suprarenală

Hormonii produși de medulosuprarenală, sînt noradrenalina și adrenalina, care mai sînt denumiți și catecolamine.

Pentru explorarea medulosuprarenalei se poate face dozarea catecolaminelor în sînge sau urină. In mod normal plasma conține

0-0,04 gama % adrenalina și aproximativ 0,45 gama % noradrenalină. In urină în timp de 24 ore se pot găsi 20-80 gama catecolamine din care aproximativ 80-90 % noradrenalină. In feocromocitom excreția urinară de catecolamine crește foarte mult putînd atinge valori cuprinse între 200 și 1000 gama în 24 ore.

In diagnosticul feocromocitomului (caracterizat prin hiperfuncția medulosuprarenalei) se pot folosi :

- probe de provocare a hipertensiunii (prin histamină sau masaj a regiunii suprarenalelor) uneori foarte periculoase prin crizele grave de hipertensiune declanșate ;

- probe de provocare a hipotensiunii cu dibenamină, benzo-dioxan și cel mai adesea cu regitină.

Testul cu regitină se efectuează în repaus complet subiectul fiind în decubit dorsal și perfect relaxat. După ce în prealabil s-a măsurat de mai multe ori tensiunea arterială se injectează intramuscular sau intravenos în 5-10 secunde 5 mg regitină. Se măsoară tensiunea arterială din minut în minut în primele 10 minute și apoi în continuare din 5 în 5 minute. In feocromocitom se observă o scădere tensiională bruscă, accentuată și care se poate menține 20-40 minute. Scăderea tensiională trebuie să fie de cel puțin 35 mm Hg pentru tensiunea arterială sistolică și de 25 mm Hg pentru tensiunea arterială diastolică. Căderea tensiională este maximă la 2' după administrarea intravenoasă și la 20' după administrarea intramusculară.

La normotensivi sau hipertensiunile de alte origini nu se observă modificări ale tensiunii arteriale sau în tot cazul foarte discrete.

Sînt însă și situații care se pretează la erori. De exemplu în cazul hipertensiunii asociată cu uremie, administrarea retiginăi poate provoca o scădere accentuată a tensiunii arteriale.

Deși după Sack și Koll rezultate pozitive pot apărea în aproximativ 15-20 % din cazuri, testul, prin inocuitatea și ușurința sa, mai ales ca probă de investigație, nu-și pierde cu nimic din valoare.

Corticosuprarenala (CSR)

Secreția CSR se află sub dependența stimulantă a neurose-

secreției hipotalamice (ORF) care realizează efectul prin intermediul corticostimulinei (ACTH), hormon eliberat de hipofiza anterioară. În special este stimulată zona fasciculată și formarea glicocorticoizilor. Rezultă astfel că tulburările corticosuprarenale (hipo- sau hipercorticism) pot fi primitive, prin deficiența inițială a glandei sau pot fi secundare, de origine hipotalame-hipofizară.

OSR secretă numeroși compuși steroizi (izolați peste 40 pînă în prezent) care în raport cu acțiunea lor se pot subdivide în trei mari tipuri de hormoni:

- mineralocorticoizi - (aldosteron și dezoxicorticosteron) rețin sodiu și elimină potasiu;

- glicocorticoizi - (corticosteron, hidro cortizon și cortizon) influențează metabolismul proteino-glucidic (crește glicemia și glicogenul hepatic-neoglucoză prin catabolism proteic); acțiunile minerale sînt mai reduse (rețin sodiu și elimină potasiu). Se elimină în urină în special sub formă de 17-OH;

- androgeni (androsteronul, dehidroandrosteronul, izoandrosteronul) și estrogeni (estrogeni, progesteron). Se elimină în urină sub formă de 17-OS.

Sindroamele hipo sau hipercorticosuprarenale pot realiza tulburări interesînd toate grupele de hormoni sau numai unele din acestea. În cadrul sindroamelor disociate se pot întîlni hiperfuncții care interesează îndeosebi glicocorticoizii (sindroame suprarenale-metabolice), mineralocorticoizii (sindromul Conn) sau hormonii sexuali (sindroame suprarenale genitale).

Există numeroase metode de investigare a capacităților funcționale ale corticosuprarenalei. Se poate astfel urmări echilibrul metabolismelor controlate de corticosuprarenale (metabolismul glucidic, metabolismul apei și electrolitilor). Se poate cerceta nivelul sanguin al secreției glandulare sau determina eliminarea urinară a metaboliților hormonilor corticosuprarenali.

Foarte importante pentru stabilirea gradului de insuficiență corticosuprarenală sînt probele de solicitare, care, efectuate dinamic, oferă o imagine mai reală asupra rezervelor funcționale ale glandei.

Dintre probele de explorare a insuficienței corticosuprarenale ce pot fi utilizate cu ușurință amintim testul de încărcare

hidrică după Robinson, Kepler și Powar și testul Thorn.

Testul Thorn

Se bazează pe propunerea lui G.W. Thorn (1948) de a studia capacitatea funcțională a corticosuprarenalei față de stimulina corticotropă hipofizară (ACTH). Reactivitatea corticosuprarenală se poate aprecia urmărind mai mulți parametri:

a) Modificarea numărului de eozinofile circulante cunoscând că sub influența glicocorticoizilor se produce o marcată eozinopenie. Normal scăderea trebuie să fie de cel puțin 50 % față de cifra inițială. Faptul că variațiile spontane ale eozinofilelor sînt foarte mari, a determinat ca folosirea testului să fie mai redusă.

b) Se preferă mai curînd determinările directe fie cortizolemia, fie eliminările urinare a metaboliților hormonilor corticosteroizi (17-OH, 17 CS) ce se produc după administrarea de ACTH.

La subiectul normal valorile medii a eliminărilor urinare în 24 ore sînt :

- 17-hidroxcorticoizi - 17 OH (metoda Porter-Silber) sînt reprezentați de cortizol, cortizon, 11-dezoxicortizol și metaboliții lor : - 5 ± 1 mg la bărbat și 4 ± 1 mg la femeie;

- 17-cetosteroizi - 17 CS - reprezintă o parte din metaboliții glicocorticoizilor și din metaboliții tuturor androgenilor, indiferent de origine suprarenaliană sau gonadică;

13 ± 3 mg la bărbat și
 10 ± 2 mg la femeie

Față de propunerea inițială a autorului există astăzi numeroase variante de execuție a probei Thorn care privesc modul de administrare a substanței (intramuscular, intravenos) și a timpului de urmărire a modificărilor produse.

Folosirea ACTH-ului impune obligator testarea prealabilă a sensibilității individuale prin injectarea intradermică a 0,1 ml din soluția de ACTH, deoarece există pericolul de șoc alergic.

1. Proba de 4 ore. Subiectul se află nemîncat și în repaus la pat din ziua premergătoare efectuării probei, de la ora 20 și pînă la terminarea probei. La ora 8 se recoltează sînge pentru numărarea eozinofilelor și apoi se injectează intramuscular 25 mg ACTH. După 3 și 4 ore se recoltează din nou sînge pentru numărarea

eozinofilelor. În mod normal la 4 ore după injectarea ACTH-ului, scăderea eozinofilelor atinge peste 50 % din valoarea inițială (test Thorn pozitiv). Uneori însă eozinofilele marchează nivelul lor cel mai scăzut chiar la 3 ore după injecție, iar la 4 ore se remarcă deja o tendință netă de creștere.

Dacă eozinopenia este mai mică de 50 %, este foarte probabilă existența unei insuficiențe corticosuprarenale primare. Dar un test Thorn negativ în cursul acestei probe se poate întâlni și în cazul unei insuficiențe a lobului anterior al hipofizei cu insuficiență corticosuprarenală secundară, care nu a putut fi corectată de o singură injecție de ACTH.

2. Perfuzia intravenoasă a 25 mg ACTH în 8 ore, timp de 2-3 zile consecutiv; dozarea metaboliților hormonalî în urină în ziua premergătoare perfuziei și în ultima zi a acesteia; normal 17 OH cresc cu 300 % și 17 CS cresc cu 200 %.

3. Injecția intramusculară dimineața și seara timp de 2 zile, a 40 u ACTH-retard; metaboliții hormonalî urinari cresc ca în proba precedentă.

Rezultate patologice

În insuficiențele corticosuprarenale, testul Thorn ne ajută a diferenția insuficiențele de origine hipofizară, când răspunsul este normal și insuficiențele de origine periferică când eliminările urinare ale 17 OH și 17 CS nu se modifică.

În efectuarea și interpretarea acestei probe mai trebuie reținute următoarele :

- În cazurile evidente de insuficiență corticosuprarenală cum este de exemplu boala Addison, efectuarea probei în special cu ACTH retard sau în perfuzie intravenoasă poate fi extrem de periculoasă deoarece rezervele funcționale ale glandei fiind foarte reduse se poate produce ușor epuizarea ei cu instalarea unei insuficiențe corticosuprarenale acute. În aceste cazuri e bine ca diagnosticul clinic să fie completat prin alte examene biologice (glicemie, electroliți, hematocrit etc.).

- Trebuie de asemenea să menționăm că pentru producerea unei eozinopenii e necesară și o normo sau hiperfuncție tiroidiană. În hipotiroidie cortexul suprarenal deși reacționează normal la sti-

mularea prin ACTH, hormonii secretați nu mai exercită periferic același efect iar scăderea eozinofilelor nu se mai produce. S-a vorbit în acest caz de o așa numită "insuficiență corticosuprarenală terțiară" care bineînțeles este falsă. În aceste cazuri se recomandă repetarea probei după un tratament corespunzător al hipotiroidiei.

În hiperfuncția corticosuprarenală rezultatele obținute diferă după tipul leziunii cauzale:

- în hipercorticismul "metabolic" prin hiperplazie (boala C u s h i n g) administrarea ACTH-ului determină o creștere marcată a eliminării hormonilor glicocorticoizi sub forma 17-OH (P o r - t e r și S i l b e r) care pot depăși cu 300 % nivelul inițial; o creștere inconstantă și foarte redusă a 17-CS :

- în hipercorticismul "metabolic" provocat de o tumoră malignă administrarea de ACTH nu modifică nivelul deja crescut al eliminării urinare ale metabolizilor hormonilor corticosuprarenali. Se remarcă deci o independență a secreției corticosuprarenale față de ACTH care se observă și în alte forme de tumori maligne ale acestor glande (de exemplu cancerul virilizant) ;

- în hipercorticismul "virilizant" congenital (boala W i l k i n s) prin hiperplazie, administrarea ACTH-ului determină o creștere urinară a 17-CS în timp ce eliminarea 17 OH nu se modifică.

Tehnica numărării eozinofilelor

Se recoltează 2-5 ml sînge într-o eprubetă pe un anticoagulant cristalin, obținut prin evaporarea la termostat a 0,2-0,5 ml din următoarea soluție:

- oxalat de amoniu 1,2 g;
- oxalat de potasiu 0,8 g;
- apă distilată 100 ml.

Se recomandă ca numărătoarea eozinofilelor să se facă cât mai rapid după recoltarea sîngelui.

Pentru evidențierea eozinofilelor și ca lichid de diluție se folosește o soluție de eozină-acetonă preparată astfel:

- sol.apoasă eozină 2% 2,5 ml;
- acetonă 2,5 ml
- apă distilată 45 ml

Această soluție trebuie păstrată la rece și filtrată înainte

te de fiecare întrebuințare (pentru a îndepărta posibilitatea simulării granulațiilor) și nu poate fi folosită mai mult de două săptămâni. Ea lizează hematiile, iar eozinofilele cu granulațiile lor roșii-cărămizii strălucitoare se disting foarte net pe fondul colorat în roz; celelalte leucocite se văd doar ca niște umbre.

Sîngele se diluează cu această soluție în pipete de elemente albe în proporție de 1/10. Se aspiră sînge în pipetă pînă la diviziunea 1, iar soluția de eozină pînă la diviziunea 11. Amestecul sîngelui cu soluția colorantă se face cu atenție prin ușoara răsturnare a pipetei de 20-30 de ori. O agitare puternică provoacă distrugerea eozinofilelor și împiedică o numărătoare corectă.

După un repaus de maximum 30', se aruncă primele două picături, cea de a treia punîndu-se pe lama de numărat.

Se recomandă ca numărătoarea să se facă pe lama N a g e o - tte sau F u c h s - R o s e n t h a l, dar se poate face și pe B ū r k e r sau B ū r k e r - T ū r k. În toate cazurile trebuie ținut cont de caracteristicile celulei la efectuarea calculelor.

Pe lama Fuchs-Rosenthal cînd se numără întreaga celulă, calculul e următorul:

$$\text{Nr.eozinofile/mmc} = \frac{\text{eozinofile numărate} \times 10 \text{ (diluție)}}{3,2 \text{ (volumul celulei)}}$$

În cazul lamei B ū r k e r cînd se numără toate cele 9 pătrate (de 1 mmp) calculul e următorul :

$$\text{Nr.eozinofile/mmc} = \frac{\text{eozinofile numărate} \times 10 \text{ (dil)} \times 10 \text{ înălț.camerei}}{9 \text{ (suprafața în mmp)}}$$

E bine să se facă din același sînge două determinări și să se stabilească o cifră medie.

Trebuie să menționăm că și în condiții normale numărul bazal - obișnuit - al eozinofilelor suferă variații spontane foarte mari, ceea ce desigur poate constitui o sursă de eroare în interpretarea probei. Se consideră că pentru a putea fi luată în considerație eozinopenia la 4 ore, e necesar ca cifra inițială găsită să fie cel puțin 100 și nu să depășească 600 eozinofile/mmc.

EXPLORAREA FUNCȚIEI OVARIENE

Se bazează pe dozări hormonale - ale estrogenilor și ale

metaboliților progesteronei - ce se efectuează în laboratoare specializate și care sînt cele mai precise - și pe modificările ciclice pe care le suferă aparatul genital feminin. Foarte utile în practică s-au dovedit studiul curbei termice și examenul frotiului citovaginal în cursul unui ciclu menstrual.

Examenul temperaturii bazale

Permite stabilirea datei evoluției precum și eventualitatea unei sarcini. În condiții normale temperatura bazală, rectală, de dimineață se află în primele 14-15 zile de la începutul menstruației sub 37°C . La jumătatea ciclului imediat după ovulație (odată cu începutul fazei corpului galben) curba termică depășește brusc nivelul de pînă atunci și rămîne ridicată pînă la 2 zile înainte de menstruație. Odată cu apariția acesteia, temperatura coboară din nou.

În cazul în care s-a produs fecundația, temperatura se menține crescută în toată perioada corespunzătoare menstruației care lipsește. Aceasta se datorește persistenței secreției progesteronice de către corpul galben de graviditate.

Măsurarea temperaturii, trebuie efectuată timp de 5 minute dimineața în pat, imediat după trezire și după un somn odihnitor. Se preferă luarea temperaturii rectale; este necesar un termometru de precizie.

Examenul citovaginal la femeie

Se bazează pe modificările pe care epiteliul vaginal le suferă în cursul ciclului menstrual sub influența secreției hormonale a ovarului.

Metoda de lucru

- Recomandări : cu 48-72 ore înainte se interzice raportul sexual și irigațiile sau aplicațiile medicamentoase vaginale.

- Recoltare : materialul de examinat se recoltează cu ajutorul unei spatule de lemn sterile, de la nivelul pliurilor fundului de sac vaginal lateral, sub speculumului vaginal sau a valvelor. Lichioul obținut se întinde în frotiu subțire cu o lamă rodată sau după o prealabilă omogenizare cu o picătură de ser fiziologic. Se usucă la temperatura camerei și se fixează prin căldură (în termostat la 37°) sau cu un fixator (alcool 56° și eter în

părți egale),

- colorația se face tricromic (Institutul de Endocrinologie București) ;
- frotiurile se fixează la aer ;
- colorare 10' în hemalaun M a y e r sau G l i c k e n a l a u n C a r a z z i ;
- spălare de mai multe ori cu apă de robinet;
- colorare 5' cu fucsină acidă 1 % în apă distilată, la care se adaugă 0,5 % acid fosfetungstic;
- spălare cu apă distilată în două băi;
- colorare 10' cu soluție verde lumină, a cărei formulă este:

verde lumină	1,5 g
acid fosfomolibdenic	0,5 g
apă distilată	100,0 g

- spălare în apă distilată în două băi ;
- examinare directă după uscare în aer, sau după ce se trece în alcool absolut se clarifică în benzen, xilen sau toluen, timp de 5-10' și se montează în balsam de Canada.

Rezultate. Nucleii se colorează în brun-cafeniu, celulele oxifile în roșu, iar cele bazofile în verde.

Factori de eroare :

- Recoltarea defectuoasă a exudatului vaginal (din fundul de sac vaginal posterior unde exudatul e amestecat cu glere cervicale; recoltare prin raclare a mucoasei cu antrenarea unor celule din straturile profunde sau intermediare ale mucoasei).

- Colorarea după 48 de ore de la recoltare. În general nu trebuie să depășească 24 ore.

- Infecțiile și infestațiile cu *Trichomonas vaginalis*, *Candida*, *Hemophilus vaginalis*, etc. modifică evident aspectul frotiului, interpretarea fiind imposibilă. E necesar tratamentul prealabil al infecțiilor.

Interpretare

În timpul unui ciclu menstrual aspectul frotiului vaginal diferă după perioada în care se face examenul. Astfel secreția estrogenică determină creșterea numărului de celule izolate acido-

file (indicele acidofil crescut) precum și creșterea numărului de celule cu nucleu piconotic (creșterea indicelui cariopiconotic). Secreția progesteronică determină plicaturile celulare și o descuamare în placarde.

În mod normal în cursul unui ciclu menstrual se găsesc succesiv următoarele aspecte :

- în faza imediat postmenstruală, celulele bazofile cu nuclei mici și mari; celulele acidofile sînt reduse, aproximativ 20 %;

- în faza preovulatorie crește numărul de celule acidofile, procentajul lor ajungînd pînă la 40-50 %. Celulele sînt toate de tip superficial cu contur clar și cu nucleu piconotic;

- în faza ovulatorie celulele acidofile ating maximul (60-80 %) iar indicele cariopiconotic e de asemeni foarte crescut; frotiul are un aspect curat prin dispariția mucusului și a leucocitelor;

- în faza postovulatorie crește numărul celulelor cu margi-nile plicate, scade proporția celulelor acidofile, reapar mucusul și leucocitele;

- în faza imediat premenstruală crește procentajul celulelor bazofile cu marginile plicate și descuamarea în placarde.

În mod curent examenul frotiului citovaginal se face în a 7-a zi, a 14-a zi și a 21-a zi a ciclului menstrual, cînd în condiții normale se obține aproximativ următoarea formulă.

	a 7-a zi	a 14-a zi	a 21-a zi	a 28-a zi
Indice acidofil (I.A.)	20 %	50 %	35 %	20 %
Indice cario-piconotic (I.C.)	30 %	80 %	50 %	20 %
			plicaturi celulare,	
			placarde celulare	

În hiperestrogenie crește valoarea celor doi indici (acidofil și cariopiconotic) care se caracterizează și printr-o apari-

ție mai precoce și mai de durată.

In hipoeestrogenie valoarea celor doi indici este aprecia-
bil scăzută.

In menopauză se observă dispariția progresivă a variațiilor clinice ale celor doi indici, cu scăderea lor pînă aproape de zero. Frotiul este în general format din celule rotunde mici, cu reacție bazofilă (celule parabazale).

In multe cazuri este util ca examenele citovaginale să se efectueze din două în două zile și în cursul mai multor cicluri menstruale, pentru obținerea de date cît mai concludente.

Frotiul citovaginal la animale (șobolani, șoarece)

Durata ciclului este variată și durează 7-8 zile. Se disting 4 faze :

1. Diestru (perioada de repaus) : pe frotiu se observă rare celule epiteliale, polinucleare.
2. Proestru: numeroase celule epiteliale nucleate, dispariția leucocitelor.
3. Estru : (perioada foliculară): celulele epiteliale se cheratinizează, predomină celulele nucleate grupate.
4. Metestru (faza corpului galben) - dispariția celulelor cheratinizate, reapariția leucocitelor.

Pentru colorarea frotiurilor de la animale se poate face și o colorație monocromatică (albastru metilen 1 % sau violet de metil 1 % sau violet de gențiană 1 % etc.).

Diagnosticul sarcinii. Se poate face prin mijloace imunologice sau prin metode biologice.

Testele biologice de sarcină se bazează pe punerea în evidență a gonadotrofinei corionice. Acest hormon apare precoce în cantități mari la femeile gravide, în sarcinile patologice, unele tumori etc.

Cele mai rapide și mai des utilizate sînt reacțiile pe batraciene. In țara noastră se utilizează reacția G a l l i - M a i - n i n i.

Reacția Galli-Mainini

Principiu. Reacția se bazează pe proprietatea gonadotrofinei corionice de a provoca eliminarea de spermatozoizi la broscu.

Metoda de lucru. Se utilizează batracieni adulți masculi (specia *Rana viridans*, *Rana esculenta* sau *Rana temporaris*) care sînt ținute în bazine speciale sau borcane cu fundul întins, la semîntunerio și răcoare (cu apă schimbată zilnic).

Pentru fiecare reacție se folosesc trei broscui.

În prealabil se controlează urina acestora, recoltată cu o pipetă Pasteur și examinată la microscop între lamă și lamelă cu obiectiv 3 și 6 (ea nu trebuie să conțină spermatozoizi).

Pentru ca urina femeilor să fie mai concentrată în gonadotrofină corionică, acestea vor fi sfătuite să consume lichide cît mai puține în ultimele 24 de ore.

Nu este neapărat necesar să se recolteze prima urină de dimineață.

Urina se filtrează și o cantitate de 6-10 ml se injectează în sacul limfatic dorsal. Broscui se țin într-un borcan etichetat, la întunerio, în liniște și la temperatura camerei.

După 2 ore se recoltează urina broscuilor și se examinează între lamă și lamelă.

Prezența de spermatozoizi la cel puțin un broscui indică o reacție pozitivă. În caz că nu se găsesc spermatozoizi la două ore, urinile vor fi controlate la 4 și 6 ore, putînd apare reacții pozitive tardive.

Reacția se pozitivază atunci cînd urina conține între 2000-3000 U.I. gonadotrofină corionică.

Condiții de lucru. Femeile să nu fi luat nici un fel de medicamente în ultimile 48 de ore și preparate de tip clorpromazină (largactil, plegomazin) în ultimile 4-7 zile.

Urina se recoltează în sticle sau vase perfect curate; nu trebuie să conțină sînge sau alte produse.

Se folosesc broscui care nu au mai fost utilizați pentru aceeași reacție în ultimile 45-60 de zile.

Precocitatea reacției. Reacția devine pozitivă după o întîrziere a ciclului menstrual de 8-20 zile.

După îndepărtarea unei sarcini prin avort spontan sau terapeutic sau după naștere, reacția se negativază după 3-7 zile.

EXPLORAREA FUNCȚIEI TESTICULARE

Testiculul, format din punct de vedere histologic din tubii

seminiferi cu celule Sertoli și din celule interstițiale Leydig aflate în țesutul conjunctiv interstițial, îndeplinește două funcții principale :

- funcția de formare și excreție a spermatozoizilor;
- funcția de secreție a hormonului masculin.

Intre aceste două funcții există o strânsă interdependență, ambele fiind supuse unui mecanism reglator superior neurohipofizar. Hipofiza anterioară controlează activitatea testicolului prin intermediul a doi hormoni gonadotropi : hormonul foliculostimulant (FSH) și hormonul stimulator al celulelor interstițiale (ICSH) sau (LH) secretat sub influența unui factor de descărcare hipotalamică. La rândul său hormonul androgen, testosteronul, frenează producerea gonadostimulinelor hipofizare. Aceasta face ca în cazul unei supradozări, testosteronul să inhibe și spermatogeneza.

Pentru diagnosticul funcțional trebuie deci să diferențiem tulburarea primitivă testiculară de cea secundară, provocată de o dereglare a sistemului central de comandă, hipotalamo-hipofizar. În acest ultim caz apar însă și alte tulburări endocrine.

În acest sens probele de explorare vor trebui să se adreseze :

- funcției spermatogenice prin :
- biopsie și examen histologic al testicolului (examen rezervat serviciilor de specialitate);
- examenul spermei ;
- funcției androgenice prin :
- dozarea 17-cetosteroidizilor ;
- sistemul superior de reglare prin :
- dozarea gonadostimulinelor (în practică FHS);
- radiografia craniului și a șei turcești;
- explorări neurologice.

Capitolul XVI

FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Scopul lucrării: prezentarea de modele experimentale și a unor tehnici de investigare a S.N.C.

A. Modele experimentale

1. Meningita acută. Se introduce la cîine prin puncție suboccipitală 3-5 ml suspensie microbiană dintr-o cultură de bacil Koch, unui alt cîine i se introduce în același mod 3-5 ml suspensie dintr-o cultură de meningococ.

După 5-7 zile se efectuează din nou o puncție occipitală pentru extragerea lichidului. Înainte de extragerea lichidului se conectează la ao manometrul Claude pentru măsurarea tensiunii.

Rezultate și interpretare. În afară de tulburările clinice, apar importante modificări în compoziția lichidului cefalorahidian. Presiunea lichidului este crescută la amii cîini. Lichidul apare opalescent sau tulbure în meningita meningococcică; este limpede sau opalescent în meningita tbc. Elementele celulare cresc foarte mult; în cazul meningitei tuberculoase predomină limfocitele, iar la animalul cu meningita meningococcică predomină neutrofilele.

Examenul chimic va evidenția la ambele animale: creșterea albuminei (reacțiile N e n e - A p p e l t și P a n d y intens pozitive, determinările cantitative arată valori de depășese 100 mg %); scăderea glucozei (sub 10 mg %) și a clorurilor (sub 600 mg).

Meningita bacteriană se caracterizează prin apariția unui exsudat în spațiul lichidului cefalorahidian. Creșterea numărului de celule are loc mai ales pe seama celor provenite din sînge (neutrofile, limfocite). Proteinele provin din serul sanguin cu predominanță din capilarele spațiului subarahnoidian.

2. Hiper și hipotensiunea lichidului cefalorahidian

Tehnica. Se va injecta intravenos la un cîine, destul de rapid, 200 ml soluție izotonică ClNa (9 g %). Imediat după aceea se va face o puncție lombară pentru urmărirea presiunii lichidului cefalorahidian.

Se constată o creștere a presiunii lichidului cefalorahidian care se explică prin trecerea soluției de clorură de sodiu la nivelul creierului.

La alt cîine se va injecta o soluție hipertonică de glucoză (33 g %).

Se va obține o scădere a tensiunii lichidului cefalorahidian. Fenomenul se explică prin aceea că lichidul cefalorahidian este atras în curentul circulator de presiunea osmotică crescută a sîngelui din substanța cerebrală, spațiile vasculare etc.

B. Tehnici de investigare

I. Explorarea lichidului cefalorahidian - LCR

Examenul lichidului cefalorahidian prezintă un interes deosebit pentru diagnosticul unor afecțiuni inflamatorii, tumorale sau traumatiche meningo-cerebrale.

LCR-ul este un produs de secreție al plexurilor coroide și al capilarelor pieimater, care circulă în două compartimente ce comunică între ele: central (ventriculi) și periferic (spațiul subarahnoidian al creierului și măduvei spinării). Rezorbtia lichidului cefalorahidian are loc la nivelul vîlcozităților arahnoidiene și granulațiile lui Pachioni, dar și în spațiile periradiculare și perineuronale spinale și craniene prin osmoză, factorul principal ținînd de presiunea hidrostatică.

Funcția LCR-ului este în parte mecanică, de susținere și protecție a creierului (care plutește în LCR) și a măduvei. LCR ajută la păstrarea constantă a presiunii intracraniene.

LCR are rol și în eliminarea produsilor de metabolism ai creierului și ai celor rezultați din leziuni neuronale. Este de asemenea și un mediu de transfer al unor substanțe din sînge, spre parenchimul cerebral și invers.

Homeostazia este realizată de acțiunea concomitentă a mai multor factori (secreție, circulație, reabsorbție, barieră hematoencefalică) fiecare în parte putîndu-i modifica compoziția chimică.

Puncția ranidiană, (lomboară sau suboccipitală) se indică în 3 cazuri:

1. In scop diagnostic pentru recoltarea ICR sau injectarea unor substanțe necesare mielografiei sau encefalografiei.

2. Terapeutic, pentru introducerea unor antibiotice sau seruri specifice, cît și pentru decompresiunea în cazul traumatismelor craniene.

3. Anestezie loco-generală, pentru introducerea unor substanțe anestezice la diferite etaje ale sistemului nervos.

Puncția ventriculară, la adult, este rezervată neurochirurgului. La sugari, fontanelele fiind deschise puncția ventriculilor cerebrali este un act de mică chirurgie.

Materiale necesare puncției ace de puncție rahidiană sterile și uscate de mărimi adecvate locului puncției, seringi, tinctură de iod, manometru Claude pentru măsurarea presiunii, eprubete curate și unele sterile, medicamente analeptice pentru combaterea unor eventuale accidente.

Tehnica puncției : bolnavul este adus la marginea patului, cu spatele către medic, ghemuit cu genunchii ridicați spre gură, capul aplecat înainte, spatele încovoiat în formă de arc (poziție spate de pisică). Incurbarea accentuată a coloanei vertebrale are ca scop îndepărtarea cît mai marcată a apofizelor spinose, creînd astfel spații cît mai largi prin care se va pătrunde cu acul în spațiul subarahnoidian.

În principiu, puncția rahidiană se face exact pe linia mediană sau lateral la 1,5-2 cm, în acest caz acul rînd îndreptat oblic spre linia mediană. Străpungerea ligamentelor dă o senzație asemănătoare străbaterii cu acul a unei lame de cauciuc. Pătrunderea în spațiul subarahnoidian este urmată de scurgerea ICR, aceasta avînd loc spontan deoarece normal lichidul se găsește sub presiune pozitivă.

Examenul ICR comportă: examenul presiunii, ex. macroscopic, examenul microscopic, chimic și bacteriologic.

1. Presiunea ICR, se măsoară cu manometrul Claude și variază în mod normal cu poziția bolnavului, nivelul puncției și cantitatea sa. În poziția culcată la adult este 6-20 cm apă, iar la copii 5-10 cm apă. Presiunea crește cu 4-5 cm apă, în tuse, efort paralel cu creșterea presiunii intratoracice, care duce la îngreunarea scurgerii venoase și consecutiv la creșterea presiunii intracraniene.

În condiții patologice presiunea LCR prezintă variații importante. Astfel, presiunea LCR crește în hipertensiunea intracraniană întâlnită în tumori, abcese, enceralită, arecțiuni meningeale inflamatorii, hidrocefalie. Sindromul de hipotensiune a LCR apare după traumatisme craniene sau puncții lombare repetate.

Modificarea presiunii LCR este provocată de variațiile de volum ale singelui circulant. Astfel singerările masive duc la scăderea presiunii, pe când introducerea intravenoasă relativ rapid a 5-800 ml soluție izotonică provoacă creștere de presiune. Introducerea de soluții hipertotonice-glucoză 40 %, sulfat de magneziu 15-25 %, duc la scăderea masei encefalice prin absorbția apei din țesutul cerebral și secundar la scăderea presiunii.

Variațiile presiunii LCR ridică și probleme permeabilității spațiilor de circulare care este evidențiată prin modificarea presiunii venoase intracraniene. Compresiunea jugularelor timp de 6-8 secunde - proba Queckenstedt-Stookey - duce în condiții normale la dublarea presiunii LCR. Imediat ce compresiunea încetează, presiunea revine la valoarea inițială. În hipotensiunea arterială presiunea LCR este scăzută prin hipotensiunea venoasă. În hipertensiunea arterială neocomplicată valorile presiunii nu cresc, dar atunci când evoluează cu complicații de tipul enceralopatiei hipertensive, presiunea LCR este crescută.

Blocarea spațiului subarahnoidian spinal duce la absența creșterii presiunii LCR la compresiunea jugularelor, presiunea crescând la compresiunea abdominală.

L.C.R. se scurge ușor picătură cu picătură, sau în jet, uneori fiind necesară extragerea cu seringă. La o puncție se extrag cel mult 10-12 ml lichid.

2. Examenul macroscopic. A s p e c t u l L.C.R.

Normal, LCR este clar, incolor, limpede ca "apa de stîncă"; face puțină spumă cînd este agitat, o cantitate crescută de spumă arătînd hiperproteinoză.

Patologic, LCR poate fi :

a) hemoragic, ca urmare a unei greșeli de tehnică prin înțeparea unui vas; în acest caz lichidul are tendința de clarificare pe măsura extragerii, iar după centrifugare supernatantul

rămâne clar. În hemoragie cerebrală sau meningeă lichidul păstrează culoarea roșie pînă la sfîrșitul puncției, nu coagulează, iar după centrifugare supernatantul rămîne xantocrom sau roz;

b) xantocromie (colorație galben uniformă), în hemoragii meningeă mai vechi, prin transformarea pigmentului sanguin; în poliradiculonevrite prin creșterea cantității de proteine; de asemeni în blocaj spinal în tumori;

c) opalescent sau tulbure datorită creșterii numărului de celule (peste cîteva sute pe mmc) sau cînd crește cantitatea de proteine;

d) purulent, în meningite bacteriene prin creșterea extrem de mare a numărului de celule;

e) clar, dar cu cîteva sute de elemente celulare (microscopic), în meningite tbc, meningitele virotice, enceralită epidemică, poliomielită, scleroză în plăci.

Formarea unui vîl de fibrină la supraplașa lichidului se întîlnește în meningita tbc și mai rar în meningita limfocitară. Lichidul xantocrom poate cîteodată coagula masiv, spontan, în eprubetă cînd conține o cantitate foarte mare de albumine (cîteva grame), în unele meningite, compresiuni medulare (blocaj spinal) și mai rar în tumori sau hemoragie cerebrală, constituind sindromul **F r o i n - N o n n e**.

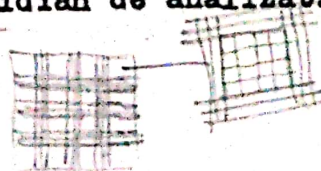
3. Examenul microscopic - C i t o l o g i a

Examenul citologic se practică în prima oră după recoltarea LCR, deoarece mai tîrziu o parte din celule se lizează. Normal în LCR se găsesc exclusiv 1-3 limfocite/mmc.

Numărătoarea se efectuează în celulele de numărat **N a g e o t t e** sau **F u c h s - R o s e n t h a l**. Se preferă ultima, pe care numărătoarea este mai ușoară și permite examinarea unei cantități mai mari de LCR.

Celula Fuchs - Rosenthal. Suprafața de numărat are forma unui pătrat cu latura de 4 mm (suprafața = 16 mm²). Linii triple separă 16 pătrate cu suprafața de 1 mm², care la rîndul lor sînt subdivizate prin linii simple în 16 pătrate mai mici (suprafața 1/16 mm²); adîncimea camerei: 0,2 mm; volumul camerei = 3,2 mm³.

Metoda de lucru. Se pun într-o eprubetă de hemoliză 0,5 ml soluție **Türk** plus 0,5 ml lichid cefalorahidian de analizat.



Se omogenizează bine prin agitare și barbotare. Se umple camera de numărare.

Se așteaptă 1-2 minute pentru sedimentarea elementelor. Se numără la microscop elementele celulare de pe întreaga suprafață a camerei și se împart cu 3.

Calcul : $N = \frac{S}{3} = \text{elemente/mm}^3 \text{ lichid cefalorahidian}$

S = suma elementelor găsite

Numărătoarea celulelor se poate face și utilizând pipeta Potain pentru elementele albe. Se aspiră lichid diluant până la diviziunea 1 și după ștergerea capătului pipetei se aspiră L.C.R. până la diviziunea 11.

La efectuarea calculului se ține cont de diluția făcută și de camera pe care s-a făcut numărătoarea.

Pentru diferențierea elementelor celulare din L.C.R. se fac frotiuri din sedimentul centrifugat tratat cu soluție Samson, pentru lizarea eritrocitelor. Numărătoarea leucocitelor se face după colorarea frotiului. Normal se găsesc în formula lichidiană 93 % limfocite, 2 % monocite, 5 % polinucleare.

Cifre crescute ale elementelor celulare denotă o iritație a meningelor, care nu trebuie să fie neapărat de natură infecțioasă. De asemeni, trebuie să se țină seama de faptul că un număr normal de celule nu exclude un proces patologic localizat la nivelul sistemului nervos central.

În condiții patologice se constată creșterea numărului de celule - p l e i o c i t o z ă - în următoarele situații :

- limfocite în meningita tuberculoasă și luetică (50-500 elem./mm³), scieroză în plăci, unde caracteristic este prezența plasmocitelor, unele tumori cerebrale sau rahidiene (5-50 elem./mm³);

- polinucleare neutrofile, eozinofile, monocite, plasmote, macrofage (celule inflamatorii) în meningita pneumococică, meningococică. Aceste elemente pot să apară în LCR și în unele infarcte cerebrale sau tumori, dacă există comunicare între spații;

- celule tumorale adesea adunate în placarde, sint dovada unei tumori cerebrale primitive sau metastatice.

Prezența hematiilor este caracteristică hemoragiei meninge; hematiile apar alterate și se remarcă o reacție macrofagică de înglobare a acestora.

Apariția în LCR a unui număr mare de macrofage și a celulelor gliale în placarde, caracterizează sindromul distructiv de necroză și ramolism cerebral.

Mai pot fi semnalate și alte elemente celulare în LCR: ciuperci, paraziți (cisticerci) și bacterii.

Deci elementele celulare pot avea semnificație patologică în două circumstanțe: unele deși fac parte din tabloul celular al LCR normal, sînt anormale prin morfologie și numărul lor; altele sînt caracterizate prin prezența de celule străine.

4. Examenul chimic

LCR normal conține următoarele elemente principale:

- <u>proteine totale</u>	20 - 40 mg %
albumine $\frac{4}{1}$	15 - 30 "
globuline $\frac{1}{1}$	4 - 9 "
- <u>glucoza</u>	45 - 75 "
- <u>cloruri</u>	700 - 750 " (exprimat
- <u>calciu</u>	4 - 6 " in ClNa)

În condiții patologice acestea se pot modifica cantitativ sau pot să apară și alte elemente (bilirubină, proteine imune, enzime, oxi-Hb și met - Hb, etc.).

a) Determinarea proteinorahiei (normal 20-40 mg %)

- Determinarea cantitativă, trebuie efectuată imediat după puncție. Se poate face prin metoda biuretului și prin metoda Folin-Ciocalteu, care este mai sensibilă, dar poate fi alterată de medicamente ce interferează în dozare (salicilați, etc.).

- Determinarea semicantitativă cu ajutorul rahialbuminometrului Sicaud-Cantaloube (un tub subțire, gradat, pînă la 4 ml, primii 2 ml avînd 5 subdiviziuni, cu ajutorul cărora se citește rezultatul).

Tehnica. Se pun în albuminometru 4 ml LCR, se încălzește

la 80° și se adaugă 12 picături acid tricloracetic 33 %. Se astupă cu un dop de cauciuc, se agită, se lasă apoi în repaus 24 ore, în poziție verticală.

Se citește nivelul precipitatului format : un precipitat pînă la diviziunea 1 este dat de un ICR normal.

Diviziunea 1 corespunde la 22 mg proteine la %			
"	2	"	40 mg % ml ICR
"	3	"	56 mg %
"	4	"	71 mg %
"	5	"	85 mg %

- Determinarea calitativă, cea mai frecvent utilizată, se poate face prin: reacția Pandey și reacția Nonne-Appelt. Aceste teste simple, evidențiază numai creșterea de ansamblu a globulinelor.

Reacția Pandey constă în precipitarea proteinelor cu soluție saturată de fenol 10 % (reactiv Pandey), cînd acestea sînt abundente în ICR.

Tehnica : într-o sticlă de ceasornic se pun 0,5 ml soluție fenol, peste care se picură cu pipeta Pasteur 1-2 picături de ICR. Reacția se citește pe un fond negru (după 1-3 minute).

ICR normal dă numai o foarte rină opalescență, notată cu ±

Patologic :

- + slab pozitiv
- ++ tulburare ușoară
- +++ tulburare intensă
- ++++ aspect lăptos

Reacția este pozitivă în meningite, tifos exantematic, paralizie progresivă și tumori ale măduvei spinării.

Reacția Nonne-Appelt constă în precipitarea globulinelor cu o soluție semisaturată de sulrat de amoniu 85 %.

Tehnica : într-o eprubetă de hemoliză se introduce 0,5 ml soluție sulrat de amoniu peste care se adaugă ușor, pentru a evita amestecarea, 0,5 ml ICR. După 2-3 minute se urmărește dacă la linia de separare a ICR cu reactivul Nonne-Appelt s-a format un inel de precipitare. Apariția unui inel tulbure indică o creștere patologică a globulinelor.

Reacția prezintă diferite grade de intensitate care se

notează cu : +, ++, +++. Este mai sensibilă față de reacția Pandey.

Proteinorahia crește în : procese inflamatorii, meningo-enceralitice, tumori cerebrale, traumatisme cranio-cerebrale, crize epileptice, poliradiculonevrite, compresii medulare, puncții rahidiene repetate. Raportul globuline/albumine, normal 1/4, crește foarte mult în sifilisul nervos.

Proteinorahia poate scădea în : stări de denutriție accentuată, hiperhidratare etc.

Între proteinorahie și citologia LCR se stabilesc următoarele relații :

1. Creșterea simultană a ambelor elemente, în inflamații meningiene.
2. Creșterea în special a albuminelor (disociație albumino-citologică), în poliradiculonevrite, compresii medulare.
3. Creșterea mai ales a numărului de celule (disociație cito-albuminică) în poliomielită, boli infecțioase abacteriene ale sistemului nervos.

b) Determinarea glucozei (glicorahia), se efectuează cu micrometoda Hagedorn-Jensen, utilizată și la dozarea glucozei în sânge. Glicorahia reprezintă 50-60 % din valorile glicemiei, normal rămânând între 45-80 mg %.

Pentru orientare se poate efectua reacția Haines.

Metoda Haines, constă în reducerea hidroxidului de cupru în oxid de cupru în prezența glucozei.

Reactivul Haines. Se dizolvă sulfat de cupru 2 g în 5 ml apă distilată; după dizolvare, se adaugă 15 g glicerină și apoi 150 ml din soluția NaOH 5 %.

Tehnică. Se pune într-o eprubetă 1 ml reactiv, se încălzește până la fierbere, se adaugă apoi 1 ml lichid ceralorahidian; se reîncălzește și se citește culoarea apărută.

Culoarea roșie galbenă corespunde la 60 mg % (glicorahie normală)-. Culoarea violetă corespunde la 30 mg % (glicorahie scăzută).

Culoarea albastră corespunde la 20 mg % (glicorahie foarte scăzută).

Dacă culoarea este roșie se reface reacția cu lichidul diluat 1/2 în apă distilată.

Glicorahia normală este cuprinsă între 45 - 75 mg %.

Glicorahia este crescută în cazurile de diabet, în congestii meningiene, meningite aseptice, enceralite, tumori cerebrale, hipertoniile esențiale, epilepsie și uneori în poliomielită.

Glicorahia este scăzută în meningita tuberculoasă și în meningitele acute.

c) Dozarea clorurilor (clorurorahia)

Metoda V o l h a r d. La 1 ml lichid centrifugat se adaugă 10 ml azotat de argint N/50, + 2,5 ml acid azotic concentrat și 2 ml albaun feric 5 %. Se titrează excesul de azotat de argint cu sulfocianura de potasiu N/50 până când apare o culoare roșie portocalie care persistă 30 secunde.

Calcul : $\text{mg ClNa \% ml lichid cefalorahidian} = (10-n) \times 1,17 \times 100$

1 ml azotat de argint N/50 = 1,17 mg ClNa

n = numărul de ml de sulfocianură N/50 folosiți la titrare.

În lichidul cefalorahidian normal, clorurile variază între 720-750 mg % sau în mEq/l între 120-130 mEq/l.

Valorile crescute se găsesc în nefrite (retenție de cloruri), abcese și tumori cerebrale.

Clorurile scad în meningita acută, meningita tbc, în afecțiunile sifilitice.

5. Alte determinări

a) Electroforeza ICR determină fracțiunile proteice conținute după migrarea electrică în funcție de încărcarea lor electrică și de mărimea moleculelor. În prealabil este necesară concentrarea ICR până la 1-2 g % proteine, procedură care nu modifică proporția fracțiunilor proteice.

În ICR se găsesc aceleași fracțiuni proteice ca și în ser, în plus există o prealbumină, care migrează mai repede decât albminele.

b) Imunoelectroforeza ICR, care poate evidenția creșterea fracțiunilor IgG în scleroza în plăci, sau creșterea fracțiunilor

IgA și IgM în inflamații. Creșterea acestor fracțiuni este paralelă cu a celor din plasmă.

c) Examenul bacteriologic al sedimentului LCR, după concentrarea prin centrifugare sterilă 15 minute la 3000 ture. Se fac examene pe lamă, culturi pe medii, inoculări la animale și anti-biograme.

d) Reacții serologice pentru sifilis

Se efectuează reacția BW la cald, dar și la rece la + 4°C. Rezultatele se notează cu negativ, sau cu un +, ++, +++, +++, precizând astfel absența sau prezența infecției luetice în situația în care serologia sanguină nu este certă.

II. Electroencefalograma - EEG

EEG reprezintă înregistrarea grafică a activității bio-electrice a neuronilor cerebrali transmisă transcranian, reflectând parțial activitatea desfășurată la nivelul scoarței cerebrale. Sursa electrică a EEG o formează potențialele dendritice și postsinaptice.

Ritmurile bioelectrice fiziologice constituie sumarea activității electrice elementare a milioaneilor de neuroni care își sincronizează activitatea, adică descarcă impulsuri în același timp, fază și în același sens. Menținerea constantă a ritmurilor fiziologice este explicată prin sincronizarea și sumarea potențialelor unei populații neuronale dintr-o regiune, prin circulația influxului nervos pe circuite reverberante intracorticale cît și sub influența antagonistă a formațiunilor subcorticale (sistem activator ascendent reticulat și sistem talamic nespecific difuz) care exercită un control permanent asupra electrogenezei corticale. Aceste sisteme antagoniste de control, modulează electrogeneza în funcție de influențele : factorilor hormonal, mediatorilor chimici și a aferențelor nervoase extero- și interoceptive.

Culegerea variațiilor de potențial dintre două puncte de pe scalp, se face cu electrozi inopolarizabili de argint.

Aparatul de electroencefalografie se compune din trei părți : - circuitul pacientului, care cuprinde electrozii, firele de legătură și capul, cupoia de colectare, cu bucle numerotate;
- amplificatorul propriuzis ;

- sistemul de înscriere directă pe hîrtie a potențialelor amplificate, prin intermediul unei penițe mișcate de un galvanometru inscriptor.

Electrozii sînt fixați pe pielea capului cu ajutorul unei curele de cauciuc. Numărul de electrozi care se poate plasa pe scalp depinde de numărul derivațiilor care se pot face simultan - adică de numărul de canale de amplificare ale aparatului folosit.

De la fiecare electrod pornește un fir flexibil de legătură pînă la cupola de colectare care stă pe un stativ în apropierea bolnavului și care prezintă un număr de bușe egal cu numărul de electrozi montați. Bucșele sînt numerotate și în ele se introduc bornele firelor pornite de la fiecare electrod. De la această cupolă portoelectrod pornește un cablu spre comutatorul de derivații ale fiecărui canal de amplificare al electroencefalografului. Fiecare bușă numerotată de pe port-electrod corespunde unui număr al comutatorului de derivați.

Comutatorul de derivații permite legarea fiecărui canal de amplificare cu oricare pereche de electrozi așezați pe scalp.

Amplificatorii servesc la amplificarea potențialelor culese de electrozi, pentru a face posibilă înscrierea lor. Un aparat de EEG se compune din 4 pînă la 40 canale de amplificare.

Fiecare traseu electroencefalografic reprezintă o culegere a diferențelor de potențial electric de sub doi electrozi așezați pe scalp.

Prin derivație se înțelege un grup de doi electrozi legați la același canal de amplificare (fig. 96) prin care se culege un

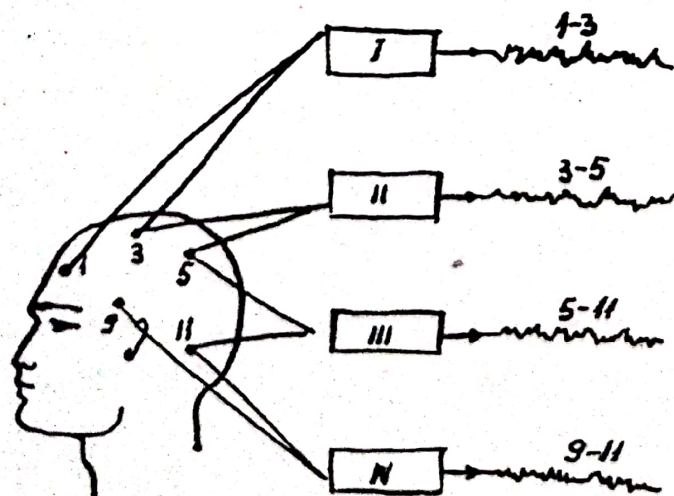
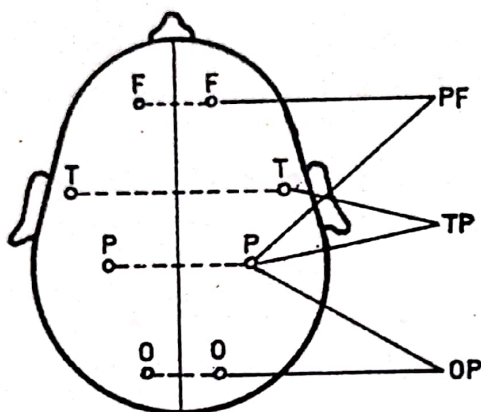


Fig. 96

Schema derivațiilor de înregistrare a E.E.G.

curent electric foarte slab, ce urmează să fie amplificat și apoi înregistrat.

Derivațiile utilizate pot fi bipolare, adică ambii electrozi sînt așezați pe zone funcționale active (fig. 97) sau, mai rar, monopolare (un singur electrod este activ).



DERIVAȚII BIPOLARE

- — — — — culegeri longitudinale
- - - - - culegeri transversale

Fig. 97. - Schema de înregistrare simultană pe patru canale (derivații bipolare).

clorurată (NaCl 1 %). Se verifică buna așezare a electrozilor, ținând seama ca ei să fie în poziție simetrică în raport cu linia mediană.

Se trece apoi la timpul cel mai critic, asigurarea unui bun contact între electrod și piele astfel : se degajă firele de păr pe care se aplică electrodul, avînd în vedere direcția se implantare a șuvițelor de păr și se descoperă pielea, apoi menținînd electrodul ridicat se șterge locul pe care va fi așezat, cu un amestec de alcool-eter-acetonă în părți egale pentru a-l degresa după care se aplică puțină pastă bună conducătoare de electricitate, masînd ușor.

Derivațiile cu distanță mică între electrozi explorează mai bine suprafața (OP, PF, TP), în timp ce cele cu distanță mare între electrozi (OF) explorează mai bine zonele profunde ale scoarței.

Tehnica înregistrării

Bolnavul este așezat într-o cameră izolată, complet relaxat și cu ochii închiși, culcat sau pe un rotoliu cu rezemătoare pentru ceafă. Electrozii sînt fixați cîte unul, fiind înmuiați în vasul cu soluție

Există artefacte provocate de electrozi, care imită perfect potențialele biologice anormale și astfel pot duce la interpretări greșite ale electroencefalogramelor.

Analiza traseului EEG

Traseul EEG este format dintr-o succesiune de unde cu aspecte diferite. Fiecare undă trebuie examinată în ceea ce privește forma, durata, amplitudinea și ritmul.

Ca formă, unda poate fi : m o n o f a z i o ă - adică într-un singur sens, b i f a z i o ă - cu o deflexiune negativă urmată de una pozitivă, p o l i f a z i o ă - cu mai multe deflexiuni pozitive și negative.

Durata unei unde se măsoară în milisecunde (ms) din momentul când părăsește linia izoelectrică și până revine la același nivel.

Amplitudinea sau voltajul se măsoară în microvolți (μV), în raport cu etalonul înscris (5 μV) de la un vîrf la celălalt al undeii.

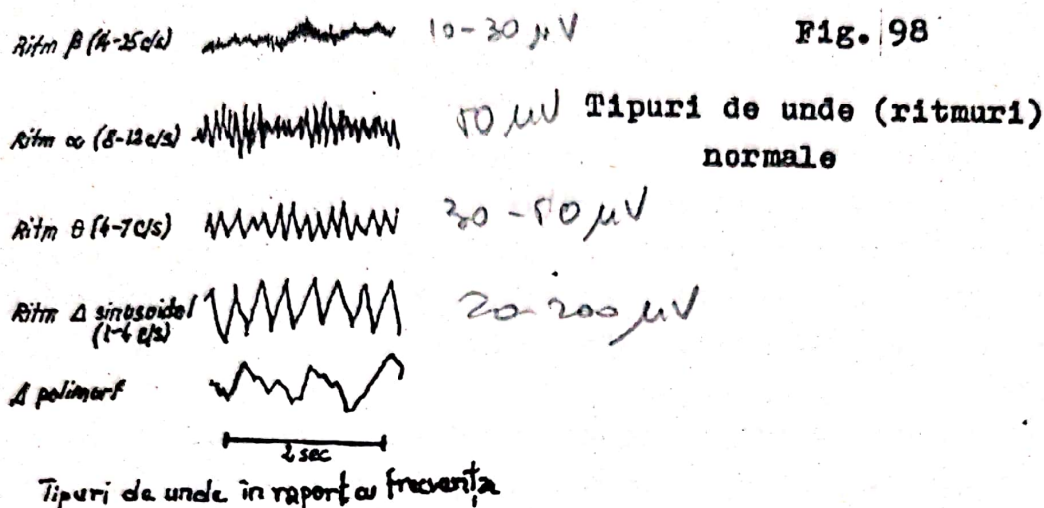
Ritmul reprezintă periodicitatea cu care survine același element grafic pe unitatea de timp (1 secundă). Pe traseu se înscriu mii de unde diferite, astfel că este imposibil de analizat fiecare element în parte. În practică se face numai o analiză globală. Astfel pe baza studiului amplitudinii și frecvenței, se apreciază tipurile de unde existente (ritmurile predominante), raportul de incidență dintre ele (procentual), precum și repartizarea lor pe diferite arii cerebrale (occipital, frontal, temporal, parietal).

S-au diferențiat 4 ritmuri principale (tipuri de unde) (fig. 98.):

- Ritmul alfa α , cu frecvența de 8-12 c/sec și amplitudinea în jur de 50 μV ; la copii amplitudinea poate fi mai mare, până la 120 μV .

Ritmul alfa este dominant în regiunile occipitale posterioare, bilateral simetric, exprimat sub formă de fusuri cu durată de 1-3 secunde, formate din unde sinusoidale regulate. Procentul pe traseu este variabil (20-90 %), în raport cu vîrsta. Este un ritm de repaus psihosenzorial foarte variabil, putînd să dispară

la stimuli luminoși (simpla deschidere a ochilor), la efort mintal, emoții, stimuli senzoriali.



- Ritmul beta β , are o frecvență de 14-25 c/sec. (dublu față de ritmul alfa) și amplitudinea 10-30 μ V. Este un ritm rapid și neregulat întâlnit în regiunile motorii (frontocentrale și temporale anterioare), asimetric și asincron. Procentul pe traseu este mai mic decât al ritmului alfa (2-30 %). Poate fi blocat de stimuli proprioceptivi (strângerea pumnului) din hemicorpul opus, precum și la pregătirea mentală a unei acțiuni motorii sau la impulsuri tactile.

- Ritmul theta - θ , are frecvența 4-7 c/sec. și amplitudinea 30-50 μ V. Procentul în care apare este în funcție de vîrstă, fiind dominant între 2-7 ani. Are o formă sinusoidală (1-4 c/sec.). Se înregistrează pe toate derivațiile, dar în special pe regiunile temporale și frontale. Este generat de formațiunile subcorticeale. Nu poate fi blocat de nici un stimul fizic sau psihic; se exacerbează la emoții.

- Ritmul delta Δ , are o frecvență de 0,5-3,5 c/sec. și o amplitudine 20-200 μ V. Este un ritm fiziologic la sugar, iar la adultul normal se întâlnește numai în stare de somn profund. În afara acestor situații este considerat patologic.

Variații fiziologice ale traseului EEG

Activitatea bioelectrică spontană prezintă caractere particulare care diferențiază indivizii normali între ei și care se

transmit ereditar.

a) Influența vârstei: la copil traseul EEG suferă modificări datorită intervenției proceselor de maturare cerebrală. Astfel prin înaintarea în vârstă a copilului crește frecvența ritmurilor, trecându-se de la o frecvență lentă de 1-2 c/sec. în primul an, către 8-9 c/sec. la 8-9 ani; ritmurile lente trec de la delta și theta la alfa în regiunea occipitală și la apariția de frecvențe rapide în regiunea rolandică. Traseul este definitiv matur la băieți în jurul vârstei de 17-18 ani, iar la fete 14-15 ani. Traseul normal matur rămâne neschimbat până la 55-60 de ani când ritmul alfa devine mai lent și cresc frecvențele rapide în regiunea anterioară, iar în regiunile temporale apare o activitate lentă din banda theta.

Cunoașterea acestor etape este importantă pentru interpretarea traseelor. Un traseu cu disritmie lentă, normal pentru o vârstă mică, este patologic la o vârstă mai mare, sau la adult. În general traseul copilului este mult mai instabil și variază ușor la stimuli.

b) Influența somnului: modificările EEG sînt caracteristice, grupate în mai multe stadii după profunzimea somnului. În faza de adormire, ritmul alfa este înlocuit cu sectoare plate, intercalat cu theta difuz. Somnul superficial se caracterizează prin unde theta de mică amplitudine intercalat cu ruse sigma de somn și delta difuz amplu. În somnul profund dispar rusele de somn și persistă undele lente delta (ritm delta difuz de 1-2 c/sec.), cu amplitudinea crescută. Activitatea electrică din somn la copil devine comparabilă cu somnul adultului, după vîrsta de 5 ani.

c) Influența sexului: procesul de maturizare este mai rapid la fete decît la băieți. Se citează variații lunare la fete în raport cu ciclul menstrual datorită impregnării cu hormoni ce acționează asupra diencefalului.

c) Influența unor constante biologice. Traseul EEG prezintă modificări legate de temperatura corporală, glicemie (hipoglicemie), hipocapnia, hipoxie, pH, (acidoză, alcaloză), electroliți (hipocalcemie, potasiu, sodiu), gradul de hidratare al celulei.

Semiologia EEG

EEG nu are elemente particulare, specifice pentru diagnosticul fiecărei afecțiuni a sistemului nervos central. Aceleași ritmuri bioelectrice se întâlnesc în condiții patologice cât și în condiții fiziologice.

Traseul EEG poate avea următoarele aspecte :

- traseu plat, în care amplitudinea ritmului alfa sau beta este mai mică de 10 μV ;
- traseu disritmic, în care are loc înlocuirea ritmurilor fiziologice, cu ritmuri lente theta, delta sau rapide beta;
- traseu cu anomalii de tip iritativ : 1. Vîrful este o deflexiune de amplitudine mare și durată foarte scurtă (30 ms). Amplitudinea depășește 50 % din cea a traseului de fond și poate ajunge la 500 μV . Poate fi monofazic, bifazic, sau polifazic. Vîrful ia naștere prin acțiunea sincronă a unui grup de neuroni. Este elementul caracteristic iritativ (fig. 99).

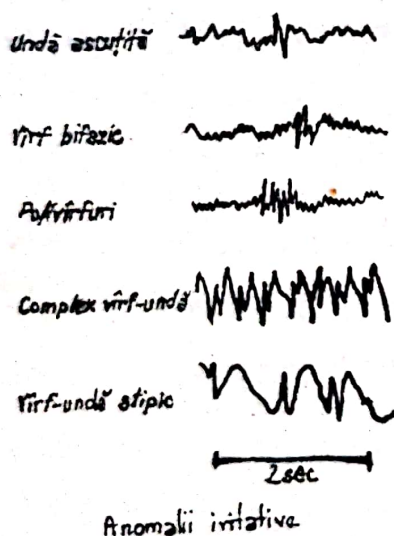


Fig. 99 - Anomalii iritative

2. Vîrf lent, este o undă lentă cu morfologie particulară, partea ascendentă fiind abruptă, terminată ascuțit iar versantul descendent este fie simetric, fie mai lent. Durata este apropiată de a ritmului theta, dar amplitudinea este mare peste 100 μV . Arată un proces iritativ situat mai la distanță de electrodul de culegere (mai profund).

3. Complexul vîrf undă, este format dintr-o undă ascuțită urmată de o undă lentă amplă. Apare fie sub formă de complex vîrf undă tipic, sincron, generalizat 3 c/sec., fie atipic cu frecvență variabilă (1-1,25 c/sec.) și asincron. Se întâlnește în diferite forme de epilepsie,

mai ales la copil (fig. 101).

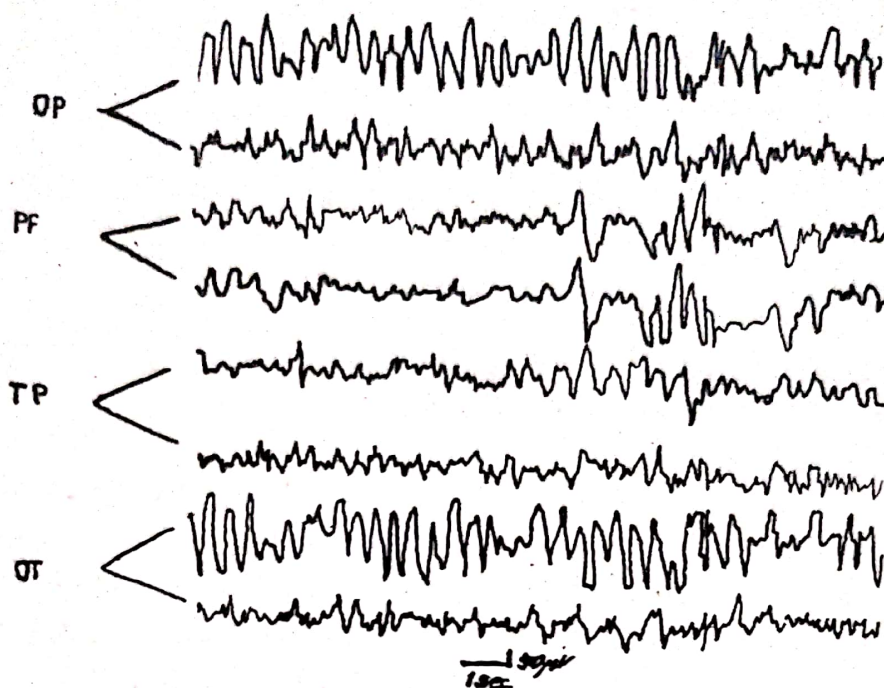


Fig. 100 - Focar iritativ occipital drept

4. Complexul polivîrf-undă, este format din mai multe vîrfuri urmate de o undă lentă și este caracteristic pentru petit-mal miclonic (fig. 100).

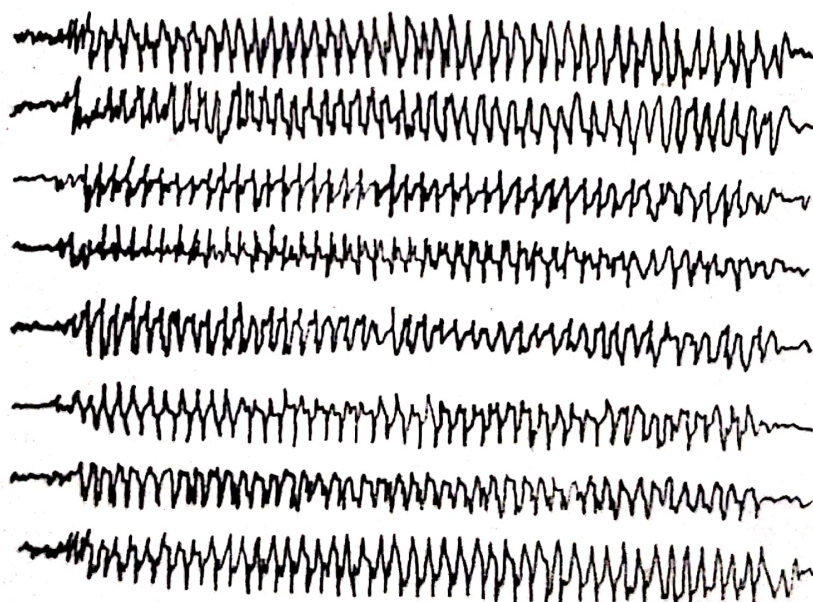


Fig. 101 - Descărcări sincrone, simetrice bilateral, generalizate, de vîrf - undă (3 c/sec.).

- anomalii de tip lezional:

1. Unda theta, cînd depășește la adult 30 % din traseu, cînd are amplitudinea mai mare de 50 uV sau cînd apare focalizat pe anumite regiuni. Ritmul theta patologic constituie un semn de imaturitate cerebrală întîlnit în tulburări de comportament și de personalitate.

2. Unda delta este principalul grafoelement lezional. Unda delta polimorfă are contur crestat și neregulat; unda delta monomorfă sau ritmul delta sinusoidal este expresia iradierii unei leziuni profunde.

3. Linia electrică, traseul este redus la o linie izoelectrică. Se întîlnește localizat în zona unei leziuni tumorale a convexității, sau dîruș, în coma depășită. Același reper patologic se întîlnește în abcese cerebrale, ramolismen, embolie cerebrală, hematom, atrofie corticală, contuzie.

Focarul lezional este reprezentat de anomalii lente (theta sau delta polimorfe). Dacă este mai profund se exprimă prin ritm delta sinusoidal simetric (iradiat).

Focarul iritativ constă în descărcări paroxistice de unde ascuțite (vîrfuri) pe una sau mai multe derivații apropiate. Traseul cu unde lente și de amplitudine medie (care la adultul normal se găsește numai în somn) este socotit patologic dacă se surprinde în stare de veghe; corespunde unei suferințe diruze a sistemului nervos central (encefalită, hipertensiune craniană, comă, etc.).

Metode de activare a EEG

Traseele înregistrate spontan, în repaus, nu evidențiază întotdeauna modificări patologice în concordanță cu suferința clinică. Anomaliile bioelectrice pot fi însă relevate prin metode de activare. Mai frecvent se utilizează :

1. Hiperpneea timp de 3 minute, insistînt asupra expirului, modifică puțin traseele adultului. La copil, după 30 secunde - 1 minut apare o activitate lentă (unde lente ample, sinusoidale), hipersincronismul lent, care nu este patologică decît dacă persistă mult după încetarea probei, sau dacă este asimetrică. Anomaliile cu caracter net patologic sînt în special cele de tip epileptic

(vîrfuri frecvente, localizate sau în paroxisme, complexe vîrf-undă, bufee de unde ascuțite sau lente).

2. Stimularea luminoasă intermitentă (SLI), cu frecvențe variabile (3-30 c/sec.) poate determina accentuarea frecvenței ritmului alfa, dar și apariția de anomalii electroencefalografice în special în petit mal.

3. Activarea prin somn provocat (baytinal sau evipan i.v. după ce în prealabil s-a administrat și atropină i.m. pentru prevenirea stopului respirator) evidențiază anomaliile predominant în faza de somn superficial. Somnul spontan (înregistrări nocturne) a pus în evidență modificări asemănătoare somnului indus medicamentos.

4. Activări farmacodinamice. Se indică în diagnosticul epilepsiei, în cazurile incerte cu crize rare, atipice pentru precizarea focarului, sau în expertiza medico-judiciară. Se folosesc substanțe excitante capabile să provoace apariția pe traseu a anomaliilor specifice și în unele cazuri să reproducă criza clinică. Mai frecvent se utilizează Megimide (Ahypnon), Pentetrazol.

Indicațiile majore ale EEG

a) În toate formele de epilepsie, pentru susținerea diagnosticului patognomonice sînt descărcările în complex vîrf undă și anomaliile paroxistice de vîrfuri rapide, ample sau bufee hiper-sincrone de unde lente, între crize. În 15-20 % din cazuri se pot întîlni trasee eeg normale. Trebuie făcut diagnosticul diferențial cu alte manifestări paroxistice neepileptice : sincopă, migrenă. Este necesar examenul EEG și în expertiza medico-legală și selecția profesională.

b) În tumori cerebrale, pentru diagnosticul și localizarea proceselor intracraniene și pentru elucidarea etiologiei unei epilepsii tardive sau complicațiilor postoperatorii.

c) În meningoencefalite pentru urmărirea efectului tratamentului.

d) Leziuni vasculare - tromboza carotidei primitive, ramolism cortical superficial, malformații congenitale (anevrisme, angiome), hematoame, hemoragii meningiene.

e) Traumatisme cranio-cerebrale, pentru aprecierea gravității întinderii și evoluției leziunilor.

f) Psihiatrie - în urmărirea tulburărilor psihice secundare unei tumori.

g) Sindroame endocrine - tireopatii, sindroame hipofizare și corticosuprarenale.

h) Tulburări metabolice: diabet zaharat, comă hipoglicemică, afecțiuni renale, cardiace, tulburări hidro-electrolitice, insuficiență hepatică.

i) Pediatrie: în crize motorii majore (convulsii Grand Mal), crize motorii minore (spasmul infantil, mioclonii), în absențe Petit Mal, crize psihomotorii, crize viscerale, convulsii febrile și alte stări convulsive.

Pentru corecta interpretare a unei EEG, este necesară o permanentă corelare cu datele clinice. Nu este indicat să se pună diagnosticul sau să se trateze un bolnav numai pe baza examenului EEG, deoarece trebuie să ținem seama și de faptul că există și indivizi normali la care putem întâlni modificări EEG și există bolnavi neurologici cu trasee EEG nesemnificative.

Alte metode de investigare a S.N.C. sînt:

- ultrasonografia (echencefalografia), bazată pe proprietatea ultrasunetelor de a se reflecta la interferența a două medii de densități diferite;

- reoenceralografia, ce constă în înregistrarea variațiilor cantității de sînge, a fluxului sanguin cerebral.

Capitolul XVII

CANCERELE EXPERIMENTALE

Metodele de producere experimentală a cancerului se pot împărți în 3 grupe :

- cancere produse prin agenți biologici ;
- cancere produse prin substanțe chimice;
- cancere produse prin agenți fizici.

Cercetările experimentale în oncologie au beneficiat foarte mult și de o autometodă de studiu și anume transplantarea tumorilor.

1. Cancere produse prin agenți biologici

În acest grup se descriu cancerele datorită paraziților și virusurilor.

La om s-a descris cancerul vezicii (epiteliom) datorit Schistosomei haematobium, în cursul bilhariozelor vezicale.

La șobolani s-au descris cancere gastrice datorită unui nematod Spiroptera și sarcoame de ficat provocate de ouăle de Taenia crassicolis; la maimuță a fost semnalată existența tumorilor polipoase a stomacului datorită unui nematod din familia strongiloidelor.

Încercările de reproducere a tumorilor cu acești paraziți a dat însă rezultate inconstante, ceea ce îl face pe B o r r e l să presupună că de fapt aceștia sînt purtătorii unui virus. În cazurile în care nu au virusul, nu transmit nici afecțiunea.

De la unele animale ce prezentau cancer spontan, s-au izolat virusuri cancerigene care injectate apoi la alte animale de aceeași specie au putut să reproducă maladia. Se cunosc astfel cancere determinate de virusuri cum sînt : sarcomul găinilor (virusul Rous) papilomul iepurelui (descriș de S h o p e), cancerul mamar al șoarecilor (factorul lapte Bittner); leucemia șoarecilor (virus Gross) polyoma șoarecilor (virus Gross).

Acțiunea cancerigenă a virusurilor la animale nu este absolută. În general tumorile apar după o perioadă de latență de mai multe luni. Fără a exista o specificitate absolută de specie, se notează o sensibilitate mai mare la animalele foarte tinere sau chiar nou-născute.

Inocularea virusului este urmată de multiplicare în întregul organism; determină formarea de anticorpi. După un timp

virusul dispare sau este mascat. Acțiunea cancerigenă ar fi datorată acizilor nucleici virali (ADN sau ARN) capabili să modifice programul de sinteză celulară.

Faptele observate în cercetările pe animale privind existența virusurilor oncogene sînt foarte interesante dar, în ce privește transpunerea acestora la studiul cancerelor umane, întîmpină încă numeroase dificultăți.

2. Cancerale produse prin agenți chimici

Observarea cancerelor coșarilor în Anglia încă din 1775, iar ulterior la muncitorii din industria de anilină, de gudron, la hamalii de cărbune, etc., a ridicat problema cercetării acțiunii cancerigene a acestor substanțe. În 1916 *Y a m a g i w a* și *I c h i k a w a* au provocat cancer al urechii iepurelui prin badijonări cu gudron efectuate timp de 150-250 zile. Dintre animale, șoarecele este cel mai sensibil pentru realizarea acestui model experimental. Substanțele chimice cu proprietăți cancerigene pot fi împărțite în mai multe grupe:

A. Hidrocarburile sînt considerate în prezent cele mai puternice cancerigene în special acelea care au comun un grup antracenic sau fenantrenic. S-au izolat dibenzantracenul, metilbenzantracenul, benzpirenol și în fine metilcolantrenul, cel mai puternic cancerigen cunoscut. Derivații fenantrenului ca de exemplu benzfenantrenul s-au dovedit de asemeni cancerigeni. Aceste hidrocarburi pot fi utilizate pentru badijonajul pielii, uneori însă chiar o aplicare unică este suficientă a determina cancerizarea. Si în aceste cazuri, șoarecele se dovedește a fi animalul cel mai sensibil. Cancerul obținut este în general un epiteliom spinocelular, cîteodată basocelular.

Hidrocarburile pot declanșa cancerul și în administrare pe alte căi. În injecția unică, subcutanată în doză de 0,5-1 mg se obțin după 100-200 zile sarcoame la locul injectării. Are importanță și solventul utilizat, de exemplu cancerizarea e frecventă în cazul cînd solventul este untura de porc și e negativă în cazul lanolinei. Cu excepția cobaiului care rămîne refractar, celelalte animale (șoareci, iepuri, șobolani) s-au dovedit a fi sensibile în cazul acestui mod de injectare al substanței. Administrate per os

hidrocarburile provoacă frecvent epitelioame gastrice, iar inhalarea pulberilor de gudron poate fi de asemeni urmată de cancere pulmonare. Injecția i.v. de benzpiren a fost rar urmată de apariția leucemiilor. O b e r l i n g crede că în aceste cazuri "substanța cancerigenă" nu ar avea decât un rol de revelare a unui alt factor preexistent.

Datorită fluorescenței s-a putut constata dispariția rapidă a hidrocarburilor cancerigene de la locul injectării și difuzarea lor în tot organismul, după care se elimină prin bilă. Tododată o mică cantitate din substanța cancerigenă este regăsită în țesutul în care s-a făcut injecția, iar celulele acestui țesut ar deveni ulterior canceroase. Faptul că din toate animalele cobaiul rămâne refractar, s-ar putea datora atât unei viteze de eliminare mai mari a substanței injectate cât și neutralizării hidrocarburii de către țesutul adipos al animalului.

Se consideră că aceste substanțe cancerigene modifică acizii nucleici și prin aceasta cromosomii, ceea ce va influența diviziunea lor normală. Pe de altă parte hidrocarburile captând grupările SH ale celulelor, diminuează mult oxidările.

B. Substanțele aromatice reprezentate în special prin derivații anilinei:

- betanaftilamina produce cancere ale vezicii la muncitorii din industria coloranților;

- dimetilaminoazobenzolul determină cancere ale ficatului la șobolani; frecvența depinde de regimul alimentar.

C. Agenții alchilanți : azotiperita, derivații de etilenamină și alții sînt substanțe capabile a introduce un radical alchil (metil, etil, etc. - compuși cu reactivitate chimică foarte mare) într-o moleculă organică ; pot fi alchilați carbonul, azotul și oxigenul. Agenții alchilanți inactivează astfel prin fixare radicalii activi din structurile vii, în special moleculele proteinelor și nucleo-proteinelor, provocînd leziuni cromozomiale. În felul acesta ar putea fi considerate ca substanțe cancerigene. Avînd însă și proprietatea de inhibare a mitozei aceste substanțe pot fi folosite și ca anticanceroase.

D. Numeroase alte substanțe sînt considerate a avea pro-

prietăți cancerigene : uretanul , arsenicul, beriliul, nichelul, cromul, ferul, albastrul de tripan sau verdele de lumină și lista nu pare a fi închisă.

Asemănarea chimică dintre unele hidrocarburi cancerigene și grupul sterolilor a determinat numeroase cercetări, pentru a stabili dacă colesterolul, steroizii suprarenali sau genitali nu au proprietăți cancerigene.

La animale R o f f o observă apariția cancerului după o alimentație bogată în colesterol. Aceste date mai trebuie însă să fie confirmate pentru a putea fi acceptate. La om nu se poate vorbi de o acțiune cancerigenă a colesterolului.

L a c a s s a g n e a arătat că estrogenii și în special foliculina pot induce cancere. Administrarea săptăminală a foliculinei în doze mari crește frecvența și produce cancer mamar mai precoce la șoarecii din linie susceptibilă fiind afectate animalele de ambele sexe. În schimb estrogenii nu au efecte cancerigene la șoarecii de linie non canceroasă. Asocierea cu DOCA crește procentajul cancerelor mamare la șobolan în timp ce hipofizectomia prealabilă reduce până la anulare acțiunea cancerigenă a foliculinei.

În clinica umană intervenția estrogenilor a fost sugerată de o frecvență mai mare a cancerului de sân la femeie în perioada vieții genitale, după menopauză și la nulipare precum și de o evoluție mai rapidă la femeia tânără.

Pe baza cercetărilor experimentale s-a introdus terapia cu testosteron în cancerul de sân și dimpotrivă terapia cu estrogeni pentru a frâna evoluția cancerelor prostatice. Există autori care recomandă de asemeni distrucția hipofizei prin substanțe radioactive sau prin alte procedee, ca mijloc eficace de a opri evoluția cancerului de sân. Se suprimă astfel tropii hipofizari care în mod normal stimulează gonadele și corticosuprarenala.

3. Cancere produse prin agenți fizici

Iradieră cu raze X a provocat accidental primele cancere chiar la om. Ulterior și în cercetări pe animale s-a dovedit acțiunea cancerigenă a acestor radiații. Doze relativ reduse de raze X (600 r) pot produce cancer dacă se supraadaugă condiții favorizante inflamatorii sau injectarea unei cantități minime de benzantracen.

În unele cazuri iradierea a putut provoca la șoareci sau șobolani apariția leucemiilor, în special limfoide, mai rar mieloide sau monocitare. Efectele leucemogene ale iradierii pot fi împiedecate fie prin grefarea de celule ale măduvei provenite de la animale izogene, fie prin administrarea cortizonului.

Radiumul s-a dovedit de asemeni cancerigen. Această acțiune s-a constatat atât la oamenii care-l manipulează cât și în cercetări pe animale.

Izotopii radioactivi dați în doze excesive s-au arătat de asemeni cancerigeni. De exemplu I-131 a putut provoca în unele cazuri cancere tiroidiene.

Lumina și îndeosebi razele ultraviolete pot exercita o acțiune cancerigenă la nivelul pielii.

Expunerea șoarecilor la soare timp de 6-12 ore/zi a provocat într-o perioadă de timp variabilă cancere cutanate în special în locurile lipsite de păr (Roffo).

Mecanismul de acțiune al agenților fizici și în special ale razelor X este încă discutat. Se consideră că iradierea, ionizând unele elemente ale celulei provoacă modificări în constituția acidului ribonucleic celular. Se tulbură mitozele, cromozemii se separă incomplet și se divid inegal. Citoplasma prezintă modificări ale viscozității și numeroase vacuole. Tulburările sînt atât de marcate încît provoacă mutații celulare ireversibile. Astfel pe ouăle de drosfila s-a putut constata că iradierea crește frecvența mutațiilor de 150 de ori față de normal.

Grefarea tumorilor

Un aport important în studiul cancerului experimental l-a adus metoda transplantărilor.

Dacă ne referim la raporturile dintre subiectul donator și cel primitor, se pot distinge mai multe tipuri de grefă:

Heterogrefe cînd transplantul se face între specii deosebite.

Homogrefe (grefe alogenice) cînd transplantul se face între animale de aceeași specie, dar genetic diferiți.

Izogrefe (grefe izogenice) cînd transplantul se face între animale de aceeași linie genetică.

Heterogrefele

Primele cercetări care au urmărit transplantarea cancerelor umane la animale au dat rezultate negative.

Aceste heterogrefe de țesut neoplazic nu prind datorită formării de anticorpi.

Transplantarea la animale a reușit numai în cazurile în care s-a utilizat calea intraoculară, transmitându-se astfel mai multe tipuri de cancere umane.

Actualmente, prin utilizarea metodelor imunosupresive (iradiere totală prealabilă), administrare de corticosteroizi sau de substanțe antimitotice, creerea de toleranță specifică, se pot obține unele rezultate pozitive în transplantarea heterogrefelor.

Homogrefele

Grefa de țesut neoplazic la animale de aceeași specie este posibilă, dar inconstantă. În aceste ultime cazuri grefonul este eliminat datorită formării de anticorpi. În cercetările experimentale, animalele cele mai folosite sînt șoarecii și șobolanii. Se poate favoriza prinderea grefei prin diminuarea formării anticorpilor (utilizarea diverselor metode imunosupresive).

Izogrefele

Sînt grefele efectuate pe animalele aceleși linii genetice; tumorile prind și se dezvoltă la marea majoritate a animalelor.

Tehnica transplantării tumorilor (după N o v i n s k i)

Se folosesc șobolani cu tumoră și șobolani normali. Animalul donator trebuie să prezinte o tumoră bine dezvoltată, dar fără necroză centrală.

Tumora se extirpă, animalul fiind anesteziat sau sacrificat cu eter. În cursul intervenției ca și în toată perioada de transplantare, e necesar a respecta cu strictețe toate regulile chirurgicale de asepsie. Transplantarea trebuie făcută cît mai rapid și nu mai tîrziu de 6 ore de la extirparea tumorii. Aceasta se poate face prin două metode: transplantarea de fragmente sau prin suspensie.

Experiența 1. Transplantarea de fragmente : după enucleere tumora se plasează într-o cutie Petri sterilă și se taie în fragmente foarte fine. Porțiuni mici din aceste fragmente se introduc într-un trocar special (prevăzut cu un mandren), fie prin aspirare

cu o seringă, fie cu ajutorul unei pense fine. Se recomandă să utilizezi întotdeauna aceeași cantitate de țesut tumoral pentru grefare. Trocarul astfel încărcat se introduce sub pielea unui animal sănătos. Cu ajutorul mandrenului, fragmentul respectiv e împins afară din trocar în țesutul celular subcutanat și plasat cât mai departe de locul punțional (sau al unei mici incizii). După retragerea trocarului, orificiul plăgii se închide cu o picătură de colodiu sau o agrafă. Dacă orificiul de pătrundere în piele e mic se poate lăsa plaga ca atare, ea vindecându-se foarte rapid (per primam).

Experiența 2. Transplantarea prin suspensie: după extirpare, tumora e plasată într-un mojar steril în care este fragmentată și triturată. Astfel pregătit țesutul este trecut printr-o sită și suspendat în soluție clorurosodică izotonică sterilă în proporție de 1/10. Din această suspensie 0,2-0,5 ml se inoculează unui animal sănătos, subcutanat, intramuscular sau intraperitoneal.

În general, atât printr-o metodă cât și prin cealaltă, în funcție de mărimea tumorii utilizate se pot grefa mai mulți șobolani sănătoși (5,8, 10 etc.). Nu se va folosi niciodată pentru transplantare țesutul necrozat pe care unele tumori mai dezvoltate îl prezintă întotdeauna.

Studiul fragmentului tumoral implantat sub pielea peretelui toracoabdominal a permis următoarele constatări.

O parte din celulele canceroase dispar, se produce apoi o reacție vasculo-conjunctivă în jurul grefonului care ajunge la formarea unei noi strome hrănitoare datorită căreia celulele rămase se vor multiplica. În marea majoritate a cazurilor aspectul histologic al tumorii formate este identic cu al celei inițiale; aceasta indică caracterul indelebil, ireversibil al transformărilor celulelor neoplazice. Excepțional un epiteliom greșit s-a putut transforma în sarcom, dar malignitatea a persistat. În ansamblu, repetarea grefelor tinde a da o dediferențiere histologică, o creștere a virulenței și o diminuare a apărării imunitare.

Capitolul XVIII

TEHNICI UZUALE IN MEDICINA EXPERIMENTALA

Pentru efectuarea experiențelor pe animale, se utilizează o serie de tehnici, asemănătoare tehnicilor din clinica umană. Înainte de executarea unei tehnici, animalele trebuie immobilizate în poziția cea mai potrivită scopului urmărit.

Conținutul și immobilizarea animalelor se poate realiza manual sau cu ajutorul unor aparate speciale.

Redăm cele mai folosite tehnici uzuale, în medicina experimentală.

1. Injectiile. În cazul efectuării injectiei, în condițiile experimentului cronic, se iau în prealabil toate măsurile necesare de asepsie: material steril, epilarea și asepsia regiunii unde se face injectia.

Căile de administrare sînt acelea cunoscute din clinica umană: intradermică, subcutanată, intramusculară, intravenoasă, intrarahidiană, intracardiacă, intraperitoneală etc. Locul de elecție pentru efectuarea acestor injectii diferă de la animal la animal, tehnica fiind aceeași ca la om.

Injectia subcutanată. La breasolă se face în sacul limfatic dorsal sau ventral care se găsește sub tegumentele regiunii dorsale și ventrale. Pentru ca soluția să fie reținută și absorbită, acul seringii se introduce întâi prin mușchii posteriori sau anteriori ai coapsei și apoi în sacii limfatici.

La animalele cu sînge cald, substanța se introduce sub pielea de la spate, sub cea de pe abdomen sau de la ceafă.

Injectarea intradermică se face pe flancuri sau abdomen. Se fixează pielea cu două degete, inocularea se face intradermic cu un ac foarte fin. La locul inoculării se va produce o mică bulă.

Injectia intramusculară se face în masele musculare (obișnuit în mușchii fesieri) ai corpului, evitînd vasele sanguine și nervii.

Injectia intravenoasă. Pentru efectuarea acestor injectii se indică regiuni diferite după specia animalului.

Pentru punerea în evidență a vaselor, regiunile păroase se tund sau se smulge părul de pe ele, după care se fricționează cu alcool, xilol, eter. La șoarece și șobolan se poate introduce codița în apă caldă.

Injectia intravenoasă la șoarece și șobolan se face în venele cozii. După imobilizarea animalului și punerea în evidență a vaselor de la acest nivel se face injectarea folosind ace fine cu bizoul scurt.

Pentru a recolta sânge de la aceste animale, se mai poate secționa cu foarfecele vârful codiței după care se va masa ușor codița de la bază spre vîrf.

Un alt mijloc de recoltare a sîngelui la șoarece și șobolan constă în punctia sinusului venos retroorbital (tehnica N o 1 - l e r). Tehnica este următoarea : cu o pipetă Pasteur se pătrunde la nivelul unghiului intern al ochiului între globul ocular și perețele osos, pînă în mijlocul posterior al orbitei ; se perforază aponevroza pătrunzînd în sinusul retroorbital.

La cobai injectarea intravenoasă se face în vena jugulară externă sau în femurală. Aceste vase se pun în evidență pe cale chirurgicală. După imobilizarea animalului se face anestezia locală a regiunii anterioare a gîtului sau a coapsei cu soluție de novocaină 1 %. După incizia pielii, jugulara externă se va găsi sub aponevroza cervicală superficială deasupra mușchiului sterno-cleido-mastoidian. Vena femurală se va descoperi în regiunea posterioară a coapsei. După injectare, buzele plăgii se vor sutura, sau se vor pune agrafe.

La cîine locul de elecție pentru injectarea intravenoasă este la nivelul gambei în safena externă. Pentru a pune în evidență acest vas se va aplica un garou la cîțiva cm. deasupra articulației genunchiului vena reliefîndu-se foarte bine pe fața externă a acestei regiuni. Injecarea intravenoasă se mai poate face de asemeni și în vena cefalică antebrahială.

Injectia intravenoasă la păsări se face în vena axilară care se găsește pe fața internă a aripei.

Injectia intracardiacă. Această cale se folosește mai ales la cobai și iepuri. Tehnica este următoarea: se reperează cu degetul secul apexian, după care se introduce acul perpendicular la nivelul

spațiului al IV-lea intercostal stîng la 1 cm depărtare de linia mediană și pe marginea superioară a articulației condrosternale a coastei a V-a. Pătrunderea acului în cord este indicată de mișcările acului, sincronice cu bătăile inimii și de apariția sîngelui.

Injectia intraperitoneală se face la o distanță de 1-3 cm deasupra simfizei pubiene la 1/2 liniei albe. Animalele mici se țin în timpul injectării cu capul și toracele mai jos pentru a evita rănirea viscerelor abdominale. Se pliază pielea de pe abdomen, se introduce acul orizontal la baza pliului, apoi se îndreaptă vertical și se apasă pînă ce avem senzația că am trecut de o rezistență, care este peritoneul. Intr-un alt procedeu se perforază cu acul dintr-o parte în alta, un pliu gros, făcut din părțile moi ale abdomenului care prind în ele și peritoneul apoi se retrage acul pînă rămîne în cavitatea peritoneală.

2. Sondaajul gastric. Pentru administrarea la animale a anumitor substanțe se folosește în afară de calea parenterală și calea orală, utilizînd sonde din metal sau din cauciuc.

Sondaajul gastric se efectuează astfel:

La șobolan : Se imobilizează animalul prinzîndu-l cu grijă de ceafă și i se introduce cu atenție sonda în gură, apoi în esofag evitînd pătrunderea ei în trahee.

3. Inregistrarea presiunii arteriale. Presiunea arterială se înregistrează de obicei la nivelul arterei carotide primitive. Mai rar se face la nivelul altor vase: artera femurală, artera abdominală, artera pulmonară etc. Pentru înregistrarea presiunii la nivelul arterei carotide primitive se poate utiliza metoda sîngerîndă sau metoda nesîngerîndă.

Inregistrarea presiunii arteriale prin metoda sîngerîndă. După ce animalul a fost fixat pe masa de experiență și anesteziat, se descoperă pachetul vasculo-nervos al gîtului din care se izolează artera carotidă primitivă pe o distanță de cîtiva cm (5-6 cm). După ce a fost izolată, se ligaturează extremitatea cefalică, iar extremitatea opusă se penssează cu o pensă arterială. Etapa următoare constă în efectuarea unei mici butoniere în acest segment de carotidă prin care se va introduce o canulă arterială în lumenul vasului, ce va fi pusă în legătură cu manometrul L u d w i g printr-un

tub de cauciuc umplut cu soluție anticoagulantă ; curba înregistrată pe cilindrul înscrisor va indica presiunea sanguină maximă și minimă.

Pentru înscrierea presiunii arteriale pe cale nesfîngerîndă animalul trebuie pregătit în prealabil printr-o intervenție chirurgicală ce constă în tunelizarea carotidei primitive. Tehnica intervenției este următoarea: în primul timp al operației se fac două incizii paralele la nivelul pielii regiunii anterioare a gîtului și se descoperă carotida primitivă care se izolează din pachetul vasculo-nervos pe o distanță de 5-6 cm. În al doilea timp se trece la tunelizarea arterei. Carotida este adusă sub lamboul de piele, marginile acestui lambou sînt suturate sub arteră, astfel că în jurul carotidei se crează un manșon de piele.

După vindecarea plăgii și cedarea edemului postoperator (aproximativ 3 săptămîni) se poate determina în experiment cronic presiunea arterială folosindu-se un dispozitiv asemănător celui utilizat la om. Pentru aceasta se aplică în jurul carotidei un manșon de cauciuc de dimensiuni adecvate care se pune în legătură cu un manometru. Se introduce aer în manșonul de cauciuc pînă cînd oscilațiile pulsului nu mai sînt transmise la acul manometrului. Indicațiile date de manometru în momentul înregistrării oscilațiilor ne arată valoarea maximă a presiunii arteriale.

4. Înregistrarea respirației. Pneumografia. Una din tehnicile uzuale utilizate în cercetările de medicină experimentală este înregistrarea variațiilor amplitudinei, frecvenței și ritmului mișcărilor respiratorii.

Pneumografia se poate realiza prin mai multe metode:

1. Înscrierea mișcărilor cutiei toracice.
2. Înscrierea oscilațiilor tensiunii aerului intratraheal.
3. Înscrierea variațiilor tensiunii intratoracice

(prin esofag).

1. Pentru înregistrarea respirației prin înscrierea mișcărilor cutiei toracice, se utilizează un pneumograf care se aplică pe toracele animalului la nivelul coastei IV-V. Pneumograful (aparatură receptor) este pus în legătură prin intermediul unui tub de cauciuc cu un aparat înregistrator (capsula înscrisoare M a r e y)

și un kinegraf pe care se vor înregistra variațiile transmise de la aparatul receptor.

Acesta este procedeul cel mai simplu și mai răspândit de înregistrare a modificărilor respiratorii. Metoda are însă unele desavantajii : orice mișcare a animalului, se înregistrează și ea pe pneumogramă -de asemenea în cazul deplasării pneumografului de pe torace se pot provoca modificări de amplitudini nerezale.

Pentru a evita aceste neajunsuri, se utilizează metoda mai complexă, a înscrierii oscilațiilor tensiunii aerului intratraheal. Pentru utilizarea acestei metode, este necesar ca în prealabil să se efectueze o traheotomie și să se introducă o canulă traheală care va fi pusă în legătură cu capsula înscriitoare.

O altă variantă a acestei metode mai simplă de executat și care se poate utiliza în special la animalele mici, constă în introducerea unui tub din sticlă în T în una din nările animalului și care este pus în legătură cu sistemul de înscriere. Se recomandă anestezierea mucoasei nazale înainte de introducerea tubului.

În cazul când vrem să înscriem grafic mișcările respiratorii, prin înscrierea variațiilor tensiunii intratoracice se introduce în esofag, fie prin gură, fie printr-o prealabilă esofagotomie, un balon de cauciuc, ce va comunica cu capsula înscriitoare.

5. Înregistrarea funcției motorii a stomacului

Înregistrarea grafică a contracțiilor stomacului poate fi urmărită în experiment acut sau cronic.

În cazul când se lucrează în experiment acut, animalul este fixat pe masa de operație și se practică sub narcoză o incizie xifo-ombilicală. La nivelul stomacului se ligaturează cardia și se trece un fir gros de susținere în jurul pilorului. Printr-o breșă practică în peretele anterior al duodenului se introduce o canulă de sticlă prevăzută la capătul distal cu un balon de cauciuc. Canula este în continuare introdusă prin pilor până în stomac. Balonul de cauciuc este umplut fie cu apă,, fie cu aer și este pus în legătură cu o biuretă umplută cu apă. Înălțimea coloanei de apă va fi la 10-15 cm deasupra abdomenului animalului.

Înregistrarea se face prin conectarea biuretei la o capsulă Marey.

Pentru cercetarea (înregistrarea motilității gastrice în experiment cronic se pot folosi mai multe metode :

1. Înregistrarea contracțiilor gastrice prin sondă trans-esofagiană.

2. Înregistrarea contracțiilor gastrice prin fistulă gastrică.

3. Înregistrarea contracțiilor gastrice la nivelul micului stomac Pavlov.

Sistemul de înregistrare și metoda de înregistrare este aceeași ca și în experimentul acut.

6. Pletismografia. Metoda constă în înregistrarea modificărilor de volum ale diverselor organe sau segmente de organe. Aceste modificări reprezintă de fapt variații ale conținutului în sânge ale organului respectiv. Deci înregistrarea pletismografiei pune în evidență expansiunile volumului organului ce sînt sincrone cu frecvența bătăilor cardiace.

În mod curent se face pletismografia splinei și rinichiului; mai rar a cordului și a plămînului.

Înregistrarea volumului unui organ se face numai în experiment acut.

După anestezierea animalului se descoperă organul respectiv care se aplică pe una din valvele oncografului. Se închid cu atenție valvele pentru a evita lezarea organului sau a pedicului vascular, după care oncograful se conectează la sistemul de înregistrare.

7. Termometria. Pentru luarea temperaturii se folosesc termometre speciale de animale, care sînt drepte sau ușor coudate la extremitatea unde se află rezervorul. Animalul este ținut în decubit lateral sau dorsal, se introduce termometrul în rect cu atenția pe o distanță mică ce variază de la specie la specie. Se ține cîteva minute după care se extrage ușor și se citește.

8. Distrugerea masei cerebrale, a măduvei și a emisferelor cerebrale la broască

Se imobilizează broasca în mîna stîngă cu capul flectat. Cu mîna dreaptă cu un ac lung se caută înapoia craniului pe linia mediană cedeprisiune, situată la distanță egală de cele două timpa-

ne. Se infundă acul în această depresiune îndreptându-l spre interiorul cutiei craniene și se distruge masa cerebrală prin rotirea acului. Pentru distrugerea măduvei se procedează astfel: după introducerea acului în depresiunea de care am vorbit mai sus, se înfinge acul în sens caudal în canalul rahidian până la extremitatea canalului. Se infundă acul de câteva ori în acest canal până când măduva este distrusă complet.

În cazul în care distrugerea măduvei a fost completă reacțiile reflexe ale membrilor sînt abolite.

9. Electrocardiografia

Pentru efectuarea electrocardiogramei la animale se folosesc în general electrozi aciculari implantați sub tegumente. Se pot folosi și electrozi obișnuiți mai ales cînd se lucrează pe oîni. Curenții de acțiune sînt culeși atît prin derivațiile obișnuite bipolare, cît și prin derivațiile unipolare ale membrilor și precordiale. În cazul cînd se lucrează pe toracele deschis, curenții pot fi culeși și prin plasarea electrozilor direct pe cord.

Electrocardiograma poate fi înregistrată atît la animale aflate în stare de veghe (cu condiția unei rezoluții musculare complete) - oîni, iepuri, cît și la animale anesteziate - șobolani, cobai, iepuri, oîni. Animalul este fixat în decubit dorsal sau lateral în momentul efectuării electrocardiogramei.

10. Metode de anestezie (tabel XXVIII)

Intervențiile dureroase și de lungă durată care se fac în medicina experimentală necesită o bună anestezie a animalelor. Întocmai ca și în clinica umană în funcție de locul unde se exercită acțiunea principală a anestezicului, anesteziele pot fi împărțite în două grupe: narcoza și analgezia.

Narcoza se poate institui pe cale respiratorie și intravenoasă, mai rar pe cale digestivă și intraperitoneală.

Substanțe narcotice administrate pe cale respiratorie:

Eterul etilic produce o bună anestezie, determinînd o bună rezoluție musculară. Este însă un iritant al căilor respiratorii superioare. Se administrează cu ajutorul unei măști conice din metal sau carton ce conține un tampon de vată îmbibat cu eter. La animalele mici (cobai, șobolani, șoareci) se mai poate administra punînd un

TABEL XVIII

Anestezice generale la animale de laborator

Anestezicul	Ofine	Pisică	Iepure	Cobai	Sobolan	Soarece	Broască
ster	prin inhalare	inhalare	inhalare	inhalare	inhalare	inhalare	inhalare
Cloroform	idem	idem	idem	idem	idem	idem	idem
Luminal sol. 10 %	intravenos 0,10/kg.corp	intraperi- toneal 0,10/kg.o. corp	1.v.0,05 0,10/kg.	-	s.o.i.m. 1.p.per os 0,10/kg.o.	s.o.i.m. sac lim- 1.p.per. fatio os 0,10/ 1 ml. kg.corp	
Epivan sodic	0,7 ml/kg corp 1.v. sol.10 %	-	-	-	1.p. 1 ml pe 100 g sol.1 %	-	-
Cloraloză	1.v.0,10- 0,11 g/kg corp	1.p.0,10/ kg.corp	1.p.i.v 0,08-0,10 kg.corp	1.p. 0,08 g/ kg.corp	-	-	-
Uretan sol. 10 %	1.v.1.p. 1,6 g/kg.o	1.p.1.m. 1,7 g/kg.o.	1.p.1.v. 1 g/kg.o.	1.p.1,75 g/kg.o.	1.m.1.p. 1,75 g/ kg.vorp	1.m.1.p. sac lim- 1,75 g/ fatio kg.corp 0,5 ml	
Cloralhidrat sol.10 %	1.p.0,03 g/ kg.corp	-	1.p.0,20 g/kg.corp	-	-	-	sac lim- fatio 0,25 ml
Morfina sol. 10 %	1.v.1.p. 1 g/kg. corp	-	s.o.0,05- 0,10 g/ kg.corp.	s.o.1.p 0,015 g/kg.corp.	-	-	-

tampon de vată imbibat în eter într-un vas închis de sticlă (excator, borcan) în care este introdus animalul.

Pentru anestezierea broaștelor se poate pune eterul în apa în care stau.

Cloroformul produce o bună rezoluție musculară, scade însă tensiunea arterială. Cîinele este foarte sensibil la acțiunea cloroformului putîndu-se declanșa o sincopă primitivă respiratorie sau cardiacă. Modul de administrare este asemănător eterului.

Substanțe narcotice administrate pe cale intravenoasă.

Cloraloza, este anestezicul cel mai utilizat în medicina experimentală. Calea de administrare este comodă; nu produce modificări respiratorii și circulatorii; produce o anestezie bună și de lungă durată.

Cloraloza se găsește sub forma unei substanțe albe, cristaline, solubile în apă caldă. Se administrează în doză de 0,10-0,11 g/kg.corp. Efectul cloralozei apare imediat și durează 3-4 ore.

Uretanul. Se găsește sub formă de cristale lamelare foarte solubile în apă. Se administrează în doză de 1-1,5 g/kg.corp în soluție 10 %. Se poate administra și pe cale intraperitoneală. Nu modifică funcțiile vitale ale organismului.

Analgezia. După locul și modalitatea prin care substanța anestezică intră în contact cu fibra nervoasă se poate deosebi :

- a) anestezia în suprafață ;
- b) anestezia prin infiltrarea straturilor;
- c) anestezia regională.

11. Respirația artificială

Tehnica cea mai folosită pentru respirația artificială la animal constă în efectuarea unei traheotomii în care se introduce o canulă ce se pune în legătură cu pompa S t a r l i n g .

Intervenția pentru traheotomie se poate efectua atât sub anestezie generală cît și cu anestezie locală. Se reperează marginea inferioară a cartilagiului cricoid și se incizează median tegumentele de la acest nivel pe o distanță de 3-4 cm. Se vor depărta mușchii longitudinali ai gîtului, după care, descoperind traheea se vor secționa longitudinal 3-4 cartilagii traheale. În breșa for-

mată se va introduce canula traheală.

Respirația artificială se mai poate efectua și prin intubare. Se deschide botul animalului care stă cu capul în hiperextensie și se introduce prin glotă canula M a y o ce se adaptează la pompa Starling.

Tehnici chirurgicale în medicina experimentală

În acest capitol sînt redată unele tehnici mai uzuale de medicină experimentală, necesare efectuării lucrărilor practice.

1. Descoperirea venei jugulare externe

După fixarea animalului pe masa de operație în decubit dorsal și anestezia sa, se face o incizie mediană în regiunea anterioară a gâtului pe o distanță de cîtiva cm (în funcție de mărimea animalului) pornind de la nivelul marginii inferioare a cartilagiului tiroidian. Cu ajutorul unei sonde canelate se separă, pe părțile laterale, țesutul celulo-grăsos de mușchi, pînă se găsește vena jugulară externă.

2. Descoperirea traheei și a pachetului vasculo-nervos al gâtului

Animalul de experiență este fixat pe masa de operație în decubit dorsal. După ce a fost anesteziat, se face o incizie cutanată pe linia mediană a regiunii anterioare a gâtului pe o distanță de 7-10 cm pornind de la marginea inferioară a cartilagiului tiroidian. După incizarea fasciei superficiale, se disociază pe linia mediană cei doi mușchi sterno-hioidieni, punîndu-se în evidență traheea. În continuare se disociază țesuturile lateral de trahee și se pătrunde în profunzime în interstițiul dintre mușchii sterno-mastoidian și sternohioidian. Prin tracționarea laterală a mușchiului sterno-mastoidian, se pune în evidență pachetul vasculo-nervos al gâtului format din artera carotidă primitivă, vena jugulară internă, trunchiul vagosimpatic. În fața pachetului vasculo-nervos coboară un filet nervos subțire ; este ramură descendentă a nervului hipoglos. Pentru separarea elementelor componente ale pachetului se incizează teaca în care sînt învelite.

3. Descoperirea arterei femurale

Animalul este fixat pe masa de operație în decubit dorsal și anesteziat. Artera femurală se descoperă în triunghiul femural. Se face o incizie cutanată pe linia care unește un punct situat în treimea internă a arcadei orurale, cu fața internă a articulației genunchiului; se incizează fascia superficială și se descoperă pachetul vasculo-nervos care cuprinde artera femurală și nervul crural. Se izolează artera cu ajutorul unui instrument bont.

4. Fistula glandei parotide la cîine (Fig. 102, 103)

Intervenția constă în exteriorizarea la suprafața pielii a orificiului canalului glandei parotide. Animalul se imobilizează pe masa de operație în decubit dorsal. Deoarece efectuarea anesteziei pe cale respiratorie este mai dificilă de realizat din cauza nivelului la care se execută operația, se recomandă anestezierea pe cale intravenoasă Prin administrare de cloraloză sau uretan.

În primul timp al experienței prin răsfrîngerea buzei superioare pe degetele mîinii stîngi se va descoperi papila cu orificiul canalului, care se găsește în fața premolarului al III-lea pe un mic caroncoul al mucoasei. Pentru a evita lezarea conductului în timpul intervenției se introduce prin orificiul canalului o sondă specială, subțire pe o distanță de 3-5 cm. În jurul orificiului canalului se conturează pe mucoasă cu vîrful bisturiului o rondelă cu diametrul de 8-10 mm. Se aplică pe marginile rondelii două fire de ață diametral opuse, care vor ajuta la exteriorizarea rondelii. Este foarte important să însemnăm diferit firul anterior de cel posterior, pentru a nu confunda marginea anterioară cu cea posterioară a rondelii cînd o vom exterioriza. După ce incizia mucoasei a fost adîncită pînă la submucoasă, se disecă canalul glandei parotide în profunzime pe o distanță de 4-5 cm.

Pentru a exterioriza papila canalului pe suprafața externă a obrazului, se face o mică secțiune a acestuia cu ajutorul bisturiului. Prin incizia făcută se introduce din exterior înspre cavitatea bucală o pensă hemostatică, cu care se vor prinde firele de ață fixate anterior pe rondelă. Se scoate sonda din canal, după care se retrage pensa împreună cu firele și cu rondela de mucoasă pe suprafața externă a obrazului. Este foarte important ca în cursul

acestei manevre, să nu se răsucească canalul; pentru aceasta trebuie să avem grijă ca firele aplicate pe rondelă să se găsească situate într-o direcție opusă a celeia pe care o ocupau în condiții normale în cavitatea bucală. În timpul doi al intervenției se excizează pielea obrazului în jurul canalului sub forma unei pîlnii corespunzătoare dimensiunilor rondelei. Mucosa se suturează la piele prin 6-8 fire separate. Plaga mucoasei din cavitatea bucală se închide printr-un surjet cu fir subțire.

În primele zile după intervenție animalul va primi numai lichide. Firele de ață se vor scoate după 4-5 zile.

5. Fistula gastrică (Fig.Nr.105)

Intervenția constă în introducerea unei canule în cavitatea gastrică.

Animalul este fixat pe masa de operație și anesteziat. Intervenția comportă mai mulți timpi operatori.

- Incizia pielii și a peretelui abdominal pe linia mediană, între apendicele xifoid și ombilic.

- Incizia aponevrozei de-a lungul liniei albe, și depărtarea laterală a stratului celular adipos.

- Incizia peritoneului.

- Exteriorizarea stomacului, trăgînd ușor de marele epiploon și izolarea lui cu comprese de tifon.

- Aplicarea unui fir în bursă pe fața anterioară a stomacului în regiunea fundului, la 3-4 cm deasupra mării curburi, trecut numai prin stratul muscular. Se alege spațiul cel mai larg dintre două vase sanguine care merg la stomac din vena și artera gastrică. Bursa de formă eliptică va fi orientată paralel cu direcția vaselor avînd diametrul mare de mărimea discului inferior al canulei.

- Incizia musculaturii stomacului și a mucoasei în interiorul elipsei de-a lungul axului ei longitudinal.

- Introducerea în stomac a două depărtătoare cu dinți, ce mențin peretele gastric suspendat, astfel încît conținutul gastric să nu pătrundă în plaga operatorie.

- Introducerea canulei metalice în breșa stomacului prin mișcări de înșurubare.

- Scoaterea depărtăroarelor și strângerea firului în bursă cât mai puternic în jurul bazei canulei.

- Aplicarea unui al doilea fir în bursă la 1 cm de primul și strângerea lui astfel încât să acopere și să infunde prima bursă.

- Imbrăcarea canulei deasupra celei de a doua burse, cu marginea liberă a marelui epiplon, pentru producerea unei coalescențe mai rapide între peretele gastric și peritoneul parietal.

- Reintroducerea stomacului în cavitatea peritoneală.

- Inchiderea plăgii și fixarea canulei în unghiul ei superior prin sutură în surjet cu fir subțire a peritoneului și sutura cu fire groase a mușchilor abdominali și a pielii.

- Pentru fixarea stomacului în peretele abdominal se recomandă înfășurarea de tifon în jurul canulei între discul extern al canulei și peretele abdominal timp de 24 ore.

Ingrijirea postoperatorie. Timp de 24 ore animalul nu primește nici alimente nici apă. În următoarele 5 zile numai apă și lapte. În a 6-a zi se adaugă pâine înmuiată în lapte, iar în zilele următoare paralel cu mărirea cantității de hrană se trece treptat, la o alimentație obișnuită. Firele de la piele se scot la 4 zile din 2 în 2 iar la 8 zile restul de fire. Experiențele pot fi începute după cicatrizarea pielii, adică după aproximativ 10 zile.

6. Extirparea glandei tiroide

Animalul fixat în decubit dorsal este supus anesteziei.

Se practică apoi o incizie cutanată lungă de 6-8 cm pe linia mediană a gâtului plecând de la marginea inferioară a cartilagiului tiroid.

- Se îndepărtează lateral mușchii sterno-hioidieni și se descoperă traheea și artera carotidă.

- Sub cartilagiul tiroid și puțin lateral se descoperă tiroida care are o culoare mai deschisă decât aceea a țesutului muscular.

- Se descoperă glandele paratiroide, se disecă, cu precauție și se îndepărtează odată cu vasele ce vin la ele.

- Se aplică la ambii poli ai glandelor tiroide câte un fir de ligatură la nivelul căroră glanda va fi în întregime rezecată.

- Se aplică fire sau agrafe la piele.

7. Extirparea glandelor suprarenale (Fig.104)

Animalul fixat în decubit dorsal este supus anesteziei generale.

-Laparatomie mediană pornind de la nivelul ombilicului.

- Pentru extirparea suprarenalei stîngi se îndepărtează ansele intestinale la dreapta și în sus.

- Se palpează marginea superioară a rinichiului stîng; deasupra și puțin în interior este situată suprarenala.

- Se deschide peritoneul și se descoperă suprarenala.

- Se introduce sub ambii poli ai glandei fire cu ajutorul unui ac Dechamp și se leagă imediat.

- Se secționează între două ligaturi vena suprarenală care trece peste glandă sau puțin mai jos de corpul acesteia.

- Se extirpă glanda

- Extirparea suprarenalei drepte este mai dificilă de efectuat datorită vecinătății venei cave inferioare precum și pentru faptul că rinichiul și glanda fiind situate mai sus sînt acoperite în partea superioară de un lob hepatic.

- Se va secționa ligamentul hepato-renal.

- Se disecă peritoneul de pe suprarenală.

- Se ligaturează vena suprahepatică.

- Se introduce sub ambii poli ai suprarenalei două fire cu ajutorul unui ac Dechamp și se leagă.

- Se extirpă glanda

--Ingrijirea postoperatorie. Cîinele trebuie ținut într-o cameră caldă; de asemenea este necesar să se administreze imediat după operație extras de suprarenală, soluție de clorură de Na, etc.

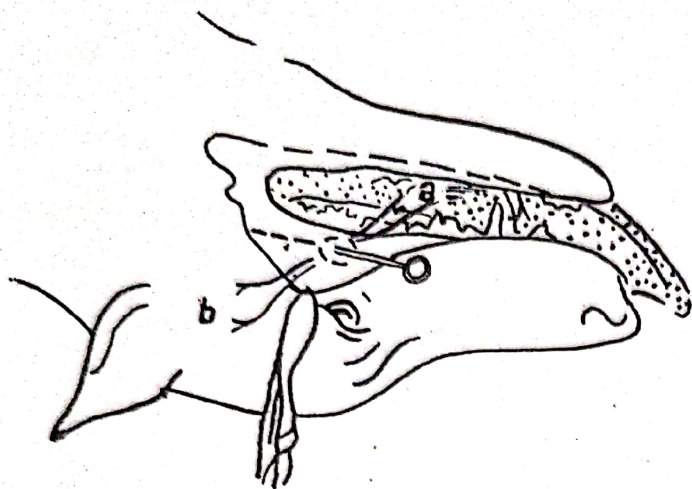


Fig. 102

Exteriorizarea canalului glandei parotide, O sondă mandren este introdusă în canal. Linia punctată cont urează rondela de mucoasă din jurul orificiului canalului. Pe marginea superioară (a) și pe cea posterioară (b) se aplică două fire subțiri.

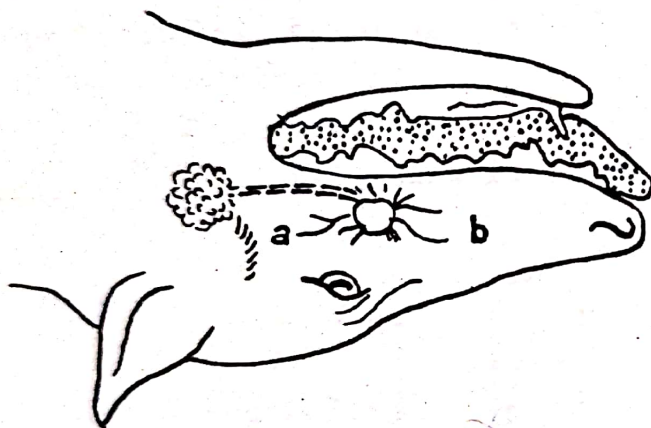


Fig. 103

Canalul glandei parotide a fost exteriorizat pe suprafața cutanată a obrazului. Se vede firul (a) ce se află acum caudal pe când firul (b) privește înainte.

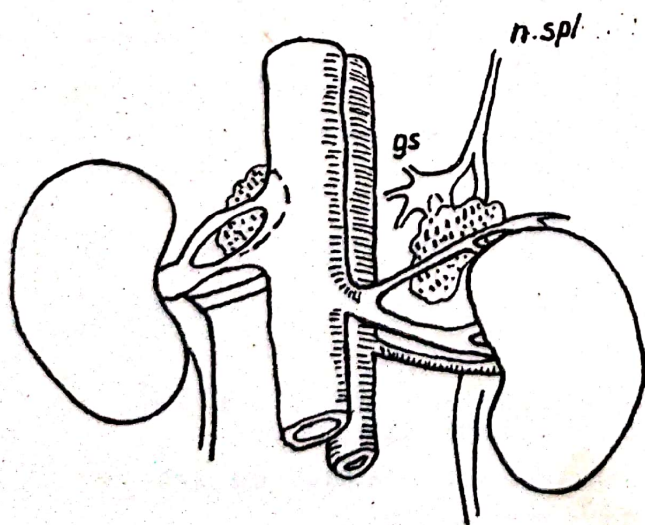


Fig. 104

Dispoziția topografică a suprarenalelor. Suprarenala dreaptă este acoperită parțial de vena cavă inferioară.

Gs=Ganglioni simpatici și semilunari.

n.Spl = Nervul splanchnic

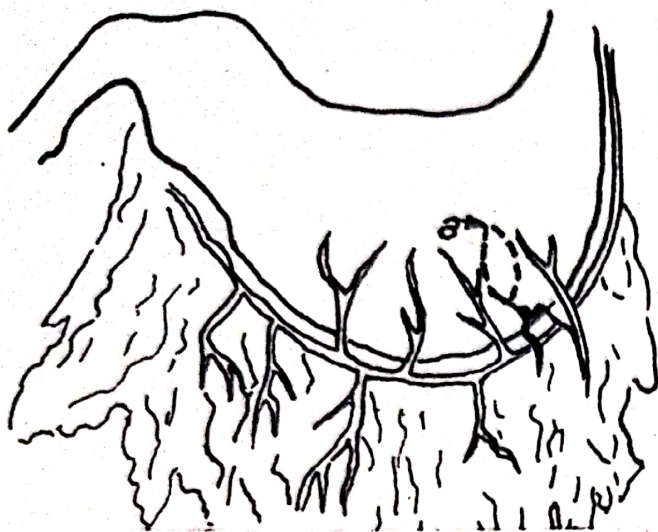


Fig. 105
Fistulă gastrică. a. Aplicarea firului în bursă.

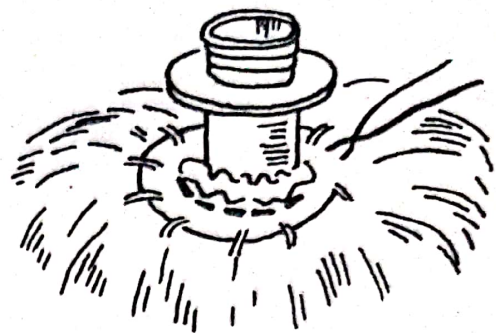


Fig. 106
Aplicarea celui de al doilea fir în bursă, în jurul canulei, prin strângerea căruia prima sutură va fi infundată și acoperită.

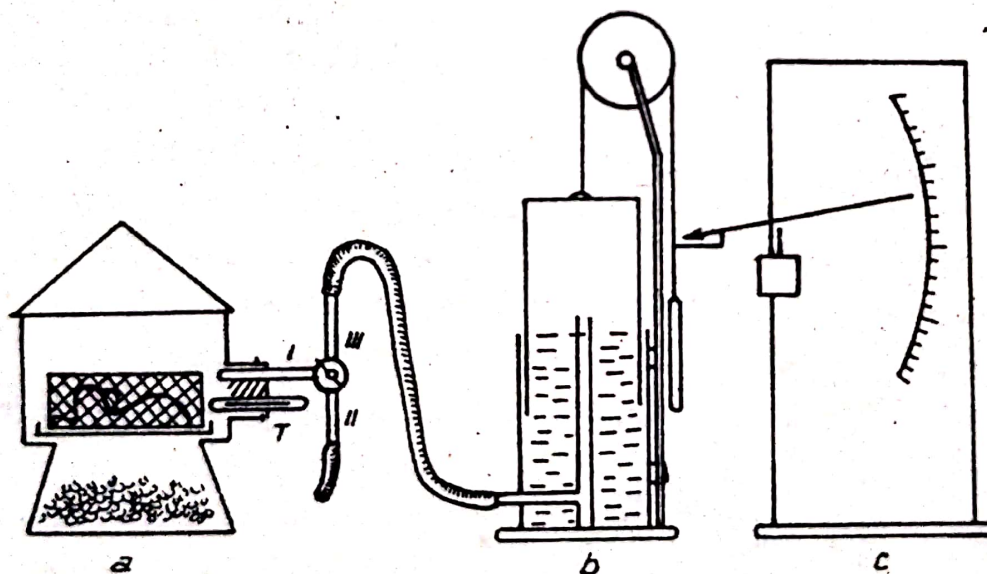


Fig. 107 - Aparatul pentru determinarea metabolismului bazal la animale mici (după Negoescu):
a- exicator; b- spirometru; c- cadran de citire a consumului de oxigen.

Capitolul XIX

UNELE CONSTANTE SANGUINE SI FUNCTIONALE

(valori medii)

A. S I N G E

1. Hemograma :

Hemoglobina la bărbat : 16 ± 2 g% ; la femeie : 14 ± 2 g%.
Hematocrit la bărbat : $47\% \pm 2$; la femeie : $42\% \pm 5$.
Hematii la bărbat : $5.000.000/\text{mm}^3$; la femeie : $4.500.000/\text{mm}^3$.

HEM	28 - 33 μg
CHEM	32 - 34 %
VEM	80 - 90 μ^3
Reticulocite	0,5 - 1,5 %
Leucocite	4.000 - 8.000/ mm^3
Neutrofile nesegmentate	0 - 3 %
Neutrofile segmentate	60 - 70 %
Eozinofile	1 - 3 %
Bazofile	0,5 %
Linfocite	25 - 30 %
Monocite	4 - 8 %

2. Teste de hemostază :

Timpul de coagulare	7 - 12 minute
Timpul de sîngerare	2 - 4 minute
Timpul Howell	2 - 3 minute
Timpul Quick	10 - 18 secunde
Indice de protrombină	80 - 100 %
Trombocite	150.000 - 300.000/ mm^3

3. Explorări metabolice

a. Metabolismul proteic :

Proteine totale	6 - 8 g/100 ml plasmă
Albumine	57 % \pm 5 din proteinele totale
α_1 globuline	4 % \pm 1,5 din proteinele totale
α_2 globuline	8 % \pm 3 din proteinele totale

β globuline 12 % \pm 3 din proteinele totale
 γ globuline 16 % \pm 4 din proteinele totale
Fibrinogen : 200-400 mg% (gravimetric); 210-280 mg% (colorimetric)
Tymol 0 - 4 unități M.L.
Gross - limita reversibilă 1,5 ml; limita ireversibilă 2,5 ml.
Reactia Kunkel cu sulfat de Zn 2 - 8 unități M.L.
VSH la bărbat : 1 h = 3 - 7 mm; la femeie : 1 h = 4 - 12 mm
2 h = 6 - 12 mm; 2 h = 8 - 18 mm

b. Metabolismul glucidic

Glicemia (Hagedorn Jensen) 80 - 120 mg %
(orto-toluidină) 60 - 100 mg %
Acetona - copii 1-3 ani = 1,2 mg %; 10-15 ani = 0,9 mg %
- adulți = 0,29 mg %

c. Metabolismul lipidic

Lipide totale 500 - 800 mg %
Colesterol total 200 - 250 mg %
Colesterol liber 60 - 70 mg %
Colesterol esterificat 120 - 140 mg %
Trigliceride: 150 mg %; 150-200 mg% suspect; peste 200 mg% patol.
Fosfolipide 150 - 250 mg %
Acizi grași liberi
- metoda Dole 375-700 μ Eq/l ; 9,5-18 mg %
- metoda Duncombe 420-520 μ Eq/l ; 10,6-13,9 mg %

d. Ionograma

Sodiu (Na^+) 135 - 145 mEq/l ; 310 - 356 mg %
Potasiu (K^+) 4,1 - 5,2 mEq/l ; 16 - 20 mg %
Clor (Cl^-) 98 - 106 mEq/l ; 330 - 380 mg Cl %
Calciu total
- sugar 4,7 - 6 mEq/l ; 9,5 - 12 mg %
- copil 5 - 6 mEq/l ; 10 - 12 mg %
- adult 4,5 - 5,5 mEq/l ; 9 - 11 mg %
Calciu (Ca^{++}) 2,1 - 2,6 mEq/l ; 4,2 - 5,2 mg %
Fosfor anorganic (P) nou născut = 4,5 - 7 mg P %
- copii sub 1 an = 4,5 - 6 mg P %
- adulți = 3,0 - 4,5 mg P %
Iod (I) = 3 - 8 gama %

Fier seric(Fe) la bărbat: 90-140 gama %; la femeie: 80-120 gama%.
Magneziu (Mg) 1,2 - 2,4 mEq/l ; 1,8 - 2,9 mg %

e. Echilibrul acido-bazic

Rezerva alcalină (RA) : prematur = 35-45 vol CO₂%
sugar = 40-50 " "
copil = 50-65 " "
adult = 50-55 " " (27 mEq/l)

pH 7,38 - 7,42
PCO₂ 40 - 45 mm Hg
Bicarbonat standard 20 - 24 mEq/l
Bazele tampon 40 - 50 mEq/l
Bazele exces - 2 la + 2 mEq/l
Bicarbonatul actual 20 - 24 mEq/l
CO₂ total 25 - 27 mEq/l

4. Enzime serice

Transaminaza glutamico-oxalacetică (GOT) pînă la 12 mU/ml
Transaminaza glutamico-piruvică (GPT) pînă la 10 mU/ml
Fosfataza alcalină : copii= 6-16 u Bodanski; adulți= 1-4 u Bod.
Fosfataza acidă 0,1 - 0,9 U Bodanski
Amilazemia 16 - 32 UW
Lactat dehidrogenază (LDH) 120 - 240 mU/ml

5. Alte explorări sanguine

Bilirubina totală - nou născuți la termen 5 mg %
- prematur 8 mg %
- adulți 0 - 1 mg %
Bilirubina directă conjugată 0,25 mg %
Bilirubina indirectă 0 - 0,75 mg %
BSP 5 % (la 45 minute)
ASLO 160 - 200 U. Todd
Uree 20 - 50 mg %
Acid uric 2,5 - 4,5 mg %
Creatinina 0,4 - 1,3 mg %
Creatina 0,2 - 0,4 %

6. Clearance renale

Clearance creatinină endogenă 100 - 135 ml/minut
Clearance uree : la bărbat = 550-800 ml/m; femeie = 480-700 ml/m.
Clearance PAH 50 - 80 %
FSP la 15 minute 25 % ; la 60 minute 60 %

B. U R I N A

Reacția pH	Acidă 4,8 - 6,8	Urobilinogen	Absent
Densitate	<u>1018 - 1030</u>	Urobilina	Absent
Proteine	Absent	Pigmenți biliari	Absenți
Glucosa	Absent	Săruri biliare	Absent
Corpi cetonici	Absent	Uree	20-35 g/24 ore
Creatinină-la bărbat: 1000-1800 mg/24 ore; femeie: 700-1500mg/24 ore.			
Creatina-la bărbat: 150 mg/24 ore; femeie: 250 mg/24 ore.			
Cloruri	143 - 214 mEq/l		
Na	108 - 217 mEq/l		
	170 mEq/24 ore		
K	40 - 85 mEq/l		
	25 - 100 mEq/24 h		
Ca - sugari	10 - 140 mg/24 ore (0,25-3,5 mEq/24 ore).		
- copii și adulți	100 - 400 mg/24 ore (2,5 - 10 mEq/24 ore).		
Sediment	rare celule epiteliale, rare leucocite.		

Testul Addis(eliminări/minut):

Hematii	< 1000
Leucocite	< 1000
Cilindri	< 3
Celule epiteliale	< 1000

C. LICHID CEREBROSPINAL (LCR).

Proteine (majoritatea albumine)	30 ± 10 mg %
Clorură de sodiu	700 ± 50 mg %
Glucoză	50 ± 10 mg %
Celule (limfocite)	0,5 - 3 elemente/mm ³

Presiune (manometru Claude) :

- în decubit	6 - 20 cm H ₂ O
- în poziție sezândă crește cu	2 - 10 cm H ₂ O
- proba Queckenstedt (compresiune bilaterală a venelor jugulare) crește cu :	15 - 25 cm H ₂ O

D. ELECTROCARDIOGRAMA LA ADULT (ECG).

Ritm sinusal > de 50/minut sau < de 85/minut.

Interval P-R : 0,12 - 0,20 sec.

Unda P în derivațiile frontale :

- durata egală sau mai mică de 0,11 sec.
- amplitudinea în D_{II} mai mică de 2,5 mm.

în derivațiile precordiale :

- durata egală sau mai mică de 0,11 sec. în V_1
- amplitudinea în V_6 mai mică de 2 mm.

Complex QRS :

- AQRS de la -30° la $+90^\circ$
- Durata egală sau mai mică de 0,10 sec.
- Amplitudinea R în V_1 egală sau mai mică de 8 mm.
- Raport R/S în V_1 mai mic de 1
- Amplitudinea R în V_6 egală sau mai mică de 25 mm.
- Raport R/S în V_6 mai mare de 2.
- Indice Sokolov-Lyon ($S_2 + R_5$) egal sau mai mic de 40mm.

Segment S-T : izoelectric în derivațiile frontale și în precordiale.

Unda T : asimetrică în derivațiile frontale și pozitivă în derivațiile precordiale începând din V_2 .

Interval Q - T : de durată variabilă cu frecvența, de la 0,24-0,42 secunde.

E. ELECTROCARDIOGRAMA LA COPIL (ECG).

Ritm sinusal rapid $> 80/\text{minut}$ pînă la 1 an ;
60-80/minut pînă la 14 ani.

Unda P : - durată de la 0,05 sec. la 0,08 sec.
- amplitudinea egală sau mai mică de 2 mm în D_{II}

Interval P-R 0,11 - 0,17 sec. variabil cu vîrsta și frecvența.

Complex QRS : - $\angle QRS = + 120^\circ$ pînă în prima săptămîină
+ 100° pînă în prima lună
+ 65° pînă la 1 an
de la + 65° la + 70° între 1 an și 16 ani
(patologic dacă R este mai mare decît S
în V₁ după 5 ani).
durată între 0,06 - 0,10 sec (patologic dacă
depășește 0,09 sec. înainte de 5 ani sau
0,10 sec. după 5 ani).

Unda T : negativă în V₁ - V₄ pînă la 5 ani
negativă în V₁ - V₃ pînă la 10 ani
negativă în V₁ - V₂ pînă la 12 ani

F. TENSIUNEA ARTERIALA (în mm Hg)

	<u>TA sistolică</u>	<u>TA diastolică</u>
Copii : 0 - 1/2 ani	95 \pm 15	52 \pm 8
1/2 - 5 ani	85 \pm 25	60 \pm 10
5 - 10 ani	100 \pm 20	58 \pm 10
10 - 15 ani	115 \pm 20	60 \pm 10
Adulți:	115 \pm 25	65 \pm 15

Formula pentru calcularea presiunii sistolice la adulți :

Presiunea sistolică (Ps) = 100 + vîrsta (în ani)

Formula pentru calcularea presiunii diastolice la adulți :

Presiunea diastolică (Pd) = Ps/2 + 10 pînă la 20 mm Hg.

G. DEBITUL CARDIAC

Metoda Fick directă 5,5 - 5,6 l/minut

Metoda Liljestrand-Zander

$(Pd \times 100/Pm) \times Fr$ 4,4 - 4,5 l/minut

H. PRESIUNEA VENOASA

La plica cotului = 4 - 12 cm H₂O ; crește la efort, în ortostatism sau manevra Valsalva.

I. APARATUL RESPIRATOR

1. Volume pulmonare statice

- a)- Capacitatea vitală (CV) = 3500 - 5000 cm³
adult = 70 - 100 % din capacitatea vitală teoretică
copil = 80 - 100 % din capacitatea vitală teoretică
- b)- Capacitatea reziduală funcțională (CRF) = 3000-3500 cm³
- c)- Capacitatea inspiratorie (CI) = 2000 - 2800 cm³ (75% din CV).
- d)- Capacitatea pulmonară totală (CPT) = 4500-6500 cm³
reprezintă 80 - 85 % din CPT teoretică.

2. Debite ventilatorii

- a)- Debit ventilator/minut (DV)
adult = 5 - 8 l/minut ; copil = 1,8 - 5 l/minut
- b)- Volum expirator maxim/secundă (VEMS)
adult = 2500 - 4600 cm³ (în medie 3600 cm³)
copil = 990 - 4150 cm³ (în medie 2000 cm³)
- c)- Indice Tiffeneau (VEMS x 100/CV)
adult = 70 - 85 % ; copil = 82 %
- d)- Debit ventilator maxim sau capacitate respiratorie maximă (DRM) : adult-bărbați = 80-160 l/minut; femei = 60-120 l/m.

3. Probe farmacodinamice

Testul cu acetilcolină : VEMS scade cu 10 % față de valoarea inițială (în astm scade cu 20 - 50 %).

Testul cu alupent : VEMS crește cu 10 % față de valoarea inițială (în astm crește cu peste 20 %).

4. Teste alveolo-capilare

Echivalent respirator al O₂ = 2,5 - 2,8 l/100 ml oxigen

Coeficient de utilizare a O₂ = 38-48 ml/l aer.

B I B L I O G R A F I E

=====

1. Academia de științe medicale: Metode de laborator de uz curent. Ed. Medicală București, 1975.
2. Alteraș I : - Metodele laboratorului clinic. Ed. Med. Buc., 1964.
3. Berceanu St. și colab.: Hematologie clinică. Ed. Med. Buc., 1974.
4. Barbu R. ? Fiziopatologie. Ed. Didactică și pedagogică București, 1975.
5. Cezma Mihale: Vademecum de constante biologice și explorări funcționale uzuale. Litografia I.M.F. Iași, 1978.
6. Danciu I., Fetiade R. : Explorări funcționale. Ed. Didactică și pedagogică, București, 1971.
7. Fatterusse V., Ritter O : Atlas d'electrecardiografie (Ed. VI-e) Masson et C¹^e Paris 1968.
8. Giarmăneanu M., Rosieanu S.: Pediatrie de urgență. Ed. Medicală București, 1969.
9. Girard P., Pellet H. : Medicine expérimentale. Ed. Masson Paris 1967.
10. Gitter A., Heilmeyer L. : Manual de probe funcționale clinice Ed. Med. București, 1961.
11. Hărăguș S. : Practica consultațiilor medicale de ambulatoriu. Ed. Med. București, 1971.
12. Haulică I., Cărare M., Rotaru C. : Lucrări practice de fiziologie. Litografia I.M.F. Iași, 1978.
13. Lecoq E. : Manuel d'analyses médicales et de biologie clinique. Ed. Dezin-Deren et C¹^e Paris, 1967.
14. Lesquesne M., Hagille D. : Eléments de pathologie médicale. Ed. Flammarion Paris, 1976.
15. Manta I. și colab. : Metode biochimice în laboratorul clinic. Ed. Dacia Cluj-Napoca, 1976.
16. Mincu I., Hîncu M. : Lipidologie clinică. Dislipidemiile. Ed. Med. București, 1976.
17. Mincu I., Ionescu-Tîrgeviște C.: Echilibrul acidobazic. Ed. Științifică și enciclopedică București, 1978.

18. Nițulescu J. : Patologie generală. Ed.UNSR Iași, 1948.
19. Popescu G., Păun R. : Bolile alergice. Ed.Medicală,București, 1977.
20. Serban F., Busuioc A., Cernătescu D., Dumbravă E., Gheorghiță N., Pavel M., Iacobovici A., Bazgan L., Jerca L. : Biochimie medicală, lucrări practice. Litografia I.M.F.Iași, 1975.
21. Scripcaru Georgeta : Electrocardiograma. Litografia I.M.F.Iași, 1978.
22. Sneer A. : Contribuții experimentale la studiul edemului pulmonar acut neurogen. Dizertație. Litografia I.M.F. Iași, 1963.
23. Sneer A., Mira Palade, Marcela Dinu : Lucrări practice de Fiziopatologie. Litografia I.M.F.Iași, 1968.
24. Sneer A. : Curs de Fiziopatologie Generală vol.I. Litografia I.M.F.Iași, 1972.
25. Sneer A. : Curs de Fiziopatologie Generală vol.II. Imunopatologie. Litografia I.M.F.Iași, 1976.
26. Tacu V., Alexa Maria, Blum M., Capșa O., Casetti M., Dascălu Maria, Dănciță A., Dumitriu I., Dinu A., Năstasă V., Rucinski S., Scoban Ileana, Strat Minodora, Tudor Gh. : Indreptar pentru externatul clinic - medicină internă. Litografia I.M.F.Iași, 1975.
27. Tănăsescu R. : Diagnosticul hematologic vol.I, II. Ed.Dacia Cluj-Napoca, 1974.
28. Teodorescu-Exarcu I. : Explorarea paraclinică. Ed.Medicală, București, 1970.
29. Teodorescu-Exarcu I. : Patologie biochimică. Ed.Med.București, 1974.
30. Tomuş I., Rozenfeld Eva, Suciu A., Ban V., Daniello R. : Lucrări practice de fiziopatologie generală. Litografia I.M.F.Cluj-Napoca, 1975.
31. Vilcu Al. : Eritrocitul. Ed.Med.,București, 1977.

TABLA DE MATERII

pag.

CUVINT INAINTE LA EDITIA II-a

Cap. I. BOALA

- A. Acțiunea patogenă a micșorării cantității de
oxigen din aerul respirat 1
- B. Influența reactivității în producerea bolii 2
- C. Reacții de adaptare ale organismului în hemoragiile
de diverse grade. Moartea clinică. Reanimarea 9

Cap. II. PATOGENIE GENERALA

17

- 1. Rolul dereglării mecanismelor neuro-reflexe și a
SNC în producerea tulburărilor funcționale ale
organismului 17
- 2. Leziunea biochimică 19

Cap. III. INFLAMATIA

- A. Demonstrarea modificărilor vasculare și celulare 25
- B. Exame de laborator clinic 27

Cap. IV. STARILE DE HIPERSENSIBILIZARE IMUNOLOGICA 29

- A. Modele experimentale : hipersensibilizarea specifică
mediată umoral sau celular; hipersensibilizarea
nespecifică 29
- B. Unele teste de explorare imunologică 48
- 1. Explorări in vitro 49
- 2. Explorări „in vive” 61

Cap. V. FIZIOPATOLOGIA SINGELUI 65

Fiziopatologia globulului alb 65

- A. Modele experimentale 65
- B. Tehnici de investigare 66

Fiziopatologia globulului roșu 78

- A. Modele experimentale 78

	B. Tehnici de investigare	pag. 79
X	<u>Fiziopatologia echilibrului fluido-coagulant. . .</u>	90
	A. Modele experimentale	90
	B. Tehnici de explorare	91
X	Cap.VI. FIZIOPATOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR	102
X	A. Modele experimentale	102
	B. Explorarea funcțională	107
X	Cap.VII. FIZIOPATOLOGIA APARATULUI CARDIO-VASCULAR	135
X	A. Modele experimentale	135
X	B. Metode de explorare funcțională cardio-vasculară	142
X	I. Metode grafice : electrocardiograma, fonocardiograma, sfignograma, jugulograma	143
	II. Metode hemodinamice	183
	III. Explorarea funcțională a vaselor	197
⊗	Cap.VIII. FIZIOPATOLOGIA APARATULUI RENAL	208
⊗	A. Modele experimentale	209
	B. Unele teste de explorare ale aparatului renal.	209
	1. Probe statice	210
	2. Probe dinamice	223
⊗	Cap.IX. FIZIOPATOLOGIA DIGESTIEI	231
⊗	A. Modele experimentale	231
	B. Explorarea paraclinică a aparatului digestiv	236
⊗	Cap.X. FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI PROTEIC	260
	A. Modele experimentale	260
	B. Teste de explorare a echilibrului proteic	261
	Cap.XI. FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI GLUCIDIC	270
⊗	<u>Stările hipoglicemice</u>	272
	A. Modele experimentale	272
	B. Probe funcționale	272

<u>Stările hiperglicemice</u>	<u>pag.</u> 274
A. Modele experimentale	274
B. Teste de explorare	276
Cap.XII. FIZIOPATOLOGIA METABILISMULUI LIPIDIC	286
A. Modele experimentale	286
B. Unele metode de investigare	286
Cap.XIII. FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI HIDROMINERAL	296
A. Modele experimentale	297
B. Unele tehnici de investigare ale echilibrului hidromineral	299
Cap.XIV. FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC	307
A. Modele experimentale	307
B. Metode de explorare ale echilibrului acido-bazic	309
Cap.XV. FIZIOPATOLOGIA GLANDELOR ENDOCRINE	314
A. Modele experimentale	314
B. Explorarea funcțională a glandelor endocrine	319
Cap.XVI. FIZIOPATOLOGIA S.N.C.	345
A. Modele experimentale	345
B. Tehnici de investigare	346
1. Explorarea lichidului cefalorahidian	346
2. Electroencefalograma	355
Cap.XVII. CANCERELE EXPERIMENTALE	365
Cap.XVIII. TEHNICI UZUALE IN MEDICINA EXPERIMENTALA	372
Cap.XIX. UNELE CONSTANTE SANGUINE SI FUNCTIONALE	388
BIBLIOGRAFIA	395
TABLA DE MATERII	397